

RUXOFRA



Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

ANNEXE je

**RÉSUMÉ DE PRODUIT
CARACTÉRISTIQUES**

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

Jakavi 5 mg comprimés

Jakavi 10 mg comprimés

Jakavi 15 mg comprimés

Jakavi 20 mg comprimés

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

Jakavi 5 mg comprimés

Chaque tablette contient 5 mg ruxolitinib (sous forme phosphate).

Excipient avec connu effet

Chaque tablette contient 71,45mg lactose monohydraté.

Jakavi dix mg comprimés

Chaque tablette contient 10mg ruxolitinib (comme phosphate).

Excipient avec connu effet

Chaque tablette contient 142,90 mg lactose monohydraté.

Jakavi 15 mg comprimés

Chaque tablette contient 15 mg ruxolitinib (comme phosphate).

Excipient avec connu effet

Chaque tablette contient 214,35 mg lactose monohydraté.

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

Jakavi 20 mg comprimés

Chaque tablette contient 20mg ruxolitinib (comme phosphate).

Excipient avec connu effet

Chaque comprimé contient 285,80 mg de

lactose monohydraté. Pour le complet

liste de excipients, voir section 6.1.

3. CLINIQUE PARTICULIERS

3.1 Thérapeutique les indications

Myélofibrose (MF)

Jakavi est indiqué pour le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez les patients adultes. avec myélofibrose primaire (également connue sous le nom de myélofibrose chronique idiopathique), post-polycythémie vraiemyélofibrose ou thrombocytémie post-essentielle myélofibrose.

Polyglobulie Véra (VP)

Jakavi est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de polycythémie vraie qui sont résistants ou intolérant de hydroxyurée.

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

Greffer contre la maladie de l'hôte (GvHD)

Jakavi est indiqué pour le traitement des patients âgés de 12 ans et plus présentant une réaction aiguë du greffon contre l'hôte, ou une maladie chronique du greffon contre l'hôte qui répondent de manière inadéquate aux corticostéroïdes ou à d'autres systémiques thérapies (voir section 5.1).

3.2 Posologie et méthode de administration

Jakavi traitement devrait seulement être initié par un médecin expérimenté dans le administration de médicament anticancéreux des produits.

Une numération globulaire complète, y compris une numération différentielle des globules blancs, doit être effectuée avant initier thérapie avec Jakavi.

Une formule sanguine complète, y compris une numération différentielle des globules blancs, doit être surveillée tous les 2-4 semaines jusqu'à Jakavi doses sont stabilisé, et alors comme cliniquement indiqué (voir section 4.4).

Posologie

Départ dose

Le recommandé départ dose de Jakavi dans myélofibrose (MF) est basé sur plaquette compte (voir Tableau 1):

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

Tableau 1 Démarrage doses dans myélofibrose

Plaquette compter	Départ dose
Plus grand que 200 000/ mm^3	20 mg oralement deux fois tous les jours
100 000 à 200 000/ mm^3	15 mg oralement deux fois tous les jours
75 000 à moins que 100 000/ mm^3	dix mg oralement deux fois tous les jours
50 000 à moins que 75 000/ mm^3	5 mg oralement deux fois tous les jours

La dose initiale recommandée de Jakavi dans la polycythémie vraie (PV) est de 10 mg administrés par voie orale deux fois tous les jours.

La dose initiale recommandée de Jakavi dans la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë et chronique est de 10 mg administrés par voie orale deux fois par jour. Jakavi peut être ajouté à l'utilisation continue de corticoïdes et/ou calcineurine inhibiteurs (CNI).

Dose modifications

Doses peut être titré basé sur efficacité et sécurité.

Myélofibrose et polyglobulie Véra

Si l'efficacité est jugée insuffisante et que la formule sanguine est adéquate, les doses peuvent être augmentées d'un maximum de 5 mg deux fois tous les jours, en haut au maximum dose de 25 mg deux fois tous les jours.

La dose initiale ne doit pas être augmentée au cours des quatre premières semaines de traitement et par la suite, aucun plus fréquemment que à

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

intervalles de 2 semaines.

Le traitement doit être interrompu en cas de nombre de plaquettes inférieur à 50 000/mm³ ou de neutrophiles absolus. compte moins que 500/mm³. Dans photovoltaïque, traitement devrait aussi être interrompu quand hémoglobine est ci-dessous

8 g/dl. Après rétablissement d'une numération globulaire supérieure à ces niveaux, le traitement peut être repris à 5 mg deux fois par jour. et progressivement augmenté sur la base d'une surveillance attentive de la numération globulaire complète, y compris un blanc sang cellule compter différentiel.

Des réductions de dose doivent être envisagées si la numération plaquettaire diminue pendant le traitement, comme indiqué dans Tableau 2, avec le but de éviter dose interruptions pour la thrombocytopenie .

Tableau 2 Dosage recommandation pour MF les patients avec thrombocytopenie

	Dose à temps de plaquette déclin				
	25 mg deux fois tous les jours	20mg deux fois tous les jours	15 mg deux fois tous les jours	10mg deux fois tous les jours	5 mg deux fois tous les jours
Plaquette compter	Nouvea u dose				
100 000 à <125 000/ mm ³	20mg deux fois tous les jours	15 mg deux fois tous les jours	Non changeme	Non changeme	Non changeme

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

			nt	nt	nt
75 000 à <100 000/ mm ³	10mg deux fois tous les jours	10mg deux fois tous les jours	10mg deux fois tous les jours	Non changeme nt	Non changeme nt
50 000 à <75 000/ mm ³	5 mg deux fois tous les jours	5 mg deux fois tous les jours	5 mg deux fois tous les jours	5 mg deux fois tous les jours	Non changeme nt
Moins supérieur à 50 000/mm ³	Prise	Prise	Prise	Prise	Prise

En PV, des réductions de dose doivent également être envisagées si l'hémoglobine descend en dessous de 12 g/dl et est recommandé si il diminue ci-dessous dix g/dl.

Greffer contre hôte maladie

Des réductions de dose et des interruptions temporaires du traitement peuvent être nécessaires chez les patients atteints de GvHD présentant thrombocytopénie, neutropénie, ou élevé total bilirubine après standard favorable thérapie y compris facteurs de croissance, thérapies anti-infectieuses et transfusions. Une étape de réduction du niveau de dose est recommandé (10 mg deux fois par jour à 5 mg deux fois par jour ou 5 mg deux fois par jour à 5 mg une fois par jour). Dans chez les patients incapables de tolérer Jakavi à la dose de 5 mg une fois par jour, le traitement doit être interrompu. Détaillé les recommandations posologiques sont fourni dans le tableau 3.

Tableau 3 **Recommandations posologiques pendant le traitement par ruxolitinib chez les patients atteints de GvHD thrombocytopénie, neutropénie ou élevé total bilirubine**

Laboratoire paramètre	Dosage recommandation
Plaquette compte <20 000/mm ³	Réduire Jakavi par un dose niveau. Si plaquette compter $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ dans Sept jours, dose peut être augmenté à initial dose niveau, sinon maintenir réduit dose.
Plaquette compter <15 000/mm ³	Prise Jakavi jusqu'à plaquette compter $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$, alors CV à un inférieur dose niveau.
Absolu neutrophile compter (ANC) $\geq 500/\text{mm}^3$ à <750/mm ³	Réduire Jakavi par un dose niveau. CV à initial dose niveau si ANC >1 000/mm ³ .
Absolu neutrophile compter <500/mm ³	Maintenez Jakavi jusqu'à ANC >500/mm ³ , puis reprenez à un niveau inférieur dose niveau. Si ANC >1 000/mm ³ , dosage peut CV à initial dose niveau.
Total bilirubine élévation pas causé par GvHD (non foie GvHD)	>3.0 à 5.0 X supérieur limite de normale (ULN) : Continuer Jakavi à un inférieur dose niveau jusqu'à $\leq 3,0 \times \text{LSN}$.
	> 5,0 à 10,0 x LSN : maintenez Jakavi jusqu'à 14 jours jusqu'au total bilirubine $\leq 3,0 \times \text{LSN}$. Si bilirubine totale $\leq 3,0 \times \text{dose LSN}$ peut CV à actuel dose. Si pas $\leq 3,0 \times \text{LSN}$ après 14 jours, CV à un inférieur dose niveau.
Élévation totale de la bilirubine causée par GvHD (foie GvHD)	>3.0 X LSN : Continuer Jakavi à un inférieur dose niveau jusqu'à total bilirubine $\leq 3,0 \times \text{LSN}$.

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

Dose ajustement avec concomitant fort CYP3A4 inhibiteurs ou double CYP2C9/3A4 inhibiteurs

Lorsque le ruxolitinib est administré avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 ou des inhibiteurs doubles du CYP2C9 et CYP3A4 enzymes (par exemple fluconazole) le unité dose de ruxolitinib devrait être réduit par environ 50 %, à administrer deux fois par jour (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante de ruxolitinib avec fluconazole doses plus grand que 200 mg quotidiennement devrait être évité.

Surveillance plus fréquente (par exemple deux fois par semaine) des paramètres hématologiques et des signes cliniques et les symptômes des effets indésirables liés au ruxolitinib sont recommandés pendant un traitement par CYP3A4 fort.inhibiteurs ou double inhibiteurs de CYP2C9 et Enzymes CYP3A4.

Spécial populations

Rénal déficience

Non spécifique dose ajustement est nécessaire dans les patients avec bénin ou modéré rénal déficience.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), la dose initiale basée sur la numération plaquettaire pour les patients atteints de MF doit être réduite d'environ 50 % pour être administré deux fois par jour. La dose initiale recommandée pour les patients PV et GvHD atteints de troubles rénaux sévères la déficience est de 5 mg deux fois par jour. Les patients doivent être étroitement surveillés en ce qui

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

concerne la sécurité et efficacité pendant ruxolitinib traitement.

Il existe peu de données permettant de déterminer les meilleures options posologiques pour les patients atteints d'insuffisance rénale terminale. (IRT) sous hémodialyse. Simulations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques basées sur les données disponibles dans cette population suggère que la dose initiale pour les patients MF atteints d'IRT sous hémodialyse est une dose unique dose de 15 à 20 mg ou deux doses de 10 mg administrées à 12 heures d'intervalle, à administrer après la dialyse et uniquement le jour de l'hémodialyse. Une dose unique de 15 mg est recommandée pour les patients atteints de MF nombre de plaquettes compris entre 100 000/mm³ et 200 000/mm³. Une dose unique de 20 mg ou deux doses de 10 mg donné 12 heures à part est recommandé pour Patients atteints de MF avec plaquette compter de >200 000/ mm³.

Les doses ultérieures (administration unique ou deux doses de 10 mg administrées à 12 heures d'intervalle) doivent être administré uniquement sur hémodialyse jours suivant chaque dialyse session.

Le recommandé départ dose pour photovoltaïque les patients avec IRT sur hémodialyse est un célibataire dose de 10 mg ou deux doses de 5 mg à 12 heures d'intervalle, à administrer après la dialyse et uniquement le jour même de hémodialyse. Ces dose recommandations sont basé sur simulation et n'importe lequel dose modification dans L'IRT doit être suivie d'une surveillance attentive de la sécurité et de l'efficacité chez chaque patient. Pas de données est disponible pour le traitement des patients qui subissent une dialyse péritonéale ou un traitement veino-veineux continu hémofiltration (voir section 5.2).

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

Là sont Non données pour GvHD les patients avec ESRD.

Hépatique déficience

Chez les patients atteints de MF présentant une insuffisance hépatique, la dose initiale recommandée est basée sur la numération plaquettaire. doit être réduit d'environ 50 % pour être administré deux fois par jour. Les doses suivantes doivent être ajusté sur la base d'un suivi attentif de l'innocuité et de l'efficacité. La dose initiale recommandée est de 5 mg deux fois par jour pour les patients PV. Patients présentant un diagnostic d'insuffisance hépatique alors qu'ils recevaient du ruxolitinib devrait avoir une numération globulaire complète, y compris une numération différentielle des globules blancs, surveillée au moins toutes les une à deux semaines pendant les 6 premières semaines après le début du traitement par ruxolitinib et selon les indications cliniques. indiqués par la suite une fois que leur fonction hépatique et leur formule sanguine seront stabilisées. Dose de ruxolitinib peut être titré pour réduire le risque de cytopénie.

Dans les patients avec bénin, modéré ou grave hépatique déficience pas en rapport à GvHD, le départ dose deruxolitinib devrait être réduit de 50% (voir section 5.2).

Chez les patients présentant une atteinte hépatique de GvHD et une augmentation de la bilirubine totale $> 3 \times$ LSN, la numération globulaire La toxicité doit être surveillée plus fréquemment et une réduction de dose d'un niveau de dose est recommandée. recommandé.

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

Âgé les patients (≥65 années)

Non supplémentaire dose ajustements sont recommandé pour âgé les patients.

Pédiatrique population

La sécurité et l'efficacité de Jakavi chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans atteints de MF et de PV avoir pas a été établi. Pas de données sont disponible (voir section 5.1).

Chez les patients pédiatriques (12 ans et plus) atteints de GvHD, l'innocuité et l'efficacité de Jakavi sont étayés par les données probantes des études randomisées de phase 3 REACH2 et REACH3. La dose de Jakavi chez les patients pédiatriques atteints de GvHD âgés de 12 ans et plus est la même que chez les adultes. La sécurité et efficacité de Jakavi avoir pas été établi dans les patients moins que 12 années de âge.

Traitement arrêt

Le traitement de la MF et de la PV peut être poursuivi tant que le rapport bénéfique/risque reste positif. Cependant, le traitement doit être arrêté après 6 mois s'il n'y a pas eu de réduction de la taille de la rate ou amélioration dans les symptômes depuis début de thérapie.

Il est recommandé, pour les patients ayant démontré un certain degré d'amélioration clinique, ruxolitinib thérapie être abandonné si ils soutenir un augmenter dans leur rate longueur de 40% par rapport avec une taille de base (à peu près équivalente à une augmentation de 25 % du volume de la rate) et n'ont plus tangible amélioration en lien avec la maladie symptômes.

Dans la GvHD, la diminution progressive de Jakavi peut être envisagée chez

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

les patients présentant une réponse et après avoir arrêté les corticoïdes. Une réduction de 50 % de la dose de Jakavi tous les deux mois est recommandée. Siles signes ou symptômes de la GvHD réapparaissent pendant ou après la diminution du traitement par Jakavi, la réescalade du traitement devrait être considéré.

Méthode de administration

Jakavi est à être pris oralement, avec ou sans nourriture.

Si un dose est manqué, le patient devrait pas prendre un supplémentaire dose, mais devrait prendre le suivant habituelprescrit dose .

3.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

mentionnés à la rubrique 6.1. Grossesse et lactation.

3.4 Spécial avertissements et précautions pour utiliser

Myélosuppression

Le traitement par Jakavi peut provoquer des effets indésirables hématologiques, notamment une thrombocytopénie, anémie et neutropénie. Une formule sanguine complète, y compris une numération différentielle des globules blancs, doit être effectuée avant de commencer le traitement par Jakavi. Le traitement doit être interrompu en MF patients ayant une

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

numération plaquettaire inférieure à 50 000/mm³ ou une numération absolue des neutrophiles inférieure à 500/mm³ (voir paragraphe 4.2).

Il a été observé que les patients atteints de MF ayant un faible nombre de plaquettes (<200 000/mm³) au début du traitement sont plus susceptibles de se développer thrombocytopenie pendant traitement.

La thrombocytopenie est généralement réversible et est habituellement gérée en réduisant la dose ou temporairement. Retenir Jakavi (voir sections 4.2 et 4.8). Toutefois, des transfusions de plaquettes peuvent être nécessaires cliniquement indiqué.

Les patients développant une anémie peuvent nécessiter des transfusions sanguines. Modifications de dose ou interruption pour les patients développement anémie peut-être aussi besoin à être considéré.

Les patients ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 10,0 g/dl au début du traitement présentent un risque plus élevé de développer un taux d'hémoglobine inférieur à 8,0 g/dl pendant le traitement par rapport aux patients présentant un taux d'hémoglobine plus élevé. Taux d'hémoglobine de base (79,3 % contre 30,1 %). Surveillance hématologique plus fréquente paramètres et des signes et symptômes cliniques des effets indésirables du médicament liés à Jakavi est recommandé pour les patients avec ligne de base hémoglobine en dessous de 10,0 g/dl.

Neutropénie (absolu neutrophile compter <500) était en général réversible et était géré par temporairement Retenir Jakavi (voir sections 4.2 et 4.8).

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

Complet sang compte devrait être surveillé comme cliniquement indiqué et dose ajusté comme requis (voir sections 4.2 et 4.8).

Infections

De graves infections bactériennes, mycobactériennes, fongiques, virales et autres infections opportunistes sont survenues dans les patients traité avec Jakavi. Les patients devrait être évalué pour le risque de développement sérieux infections. Les médecins doivent observer attentivement les patients recevant Jakavi pour détecter tout signe et symptôme d'infection. et instaurer rapidement un traitement approprié. Le traitement par Jakavi ne doit pas être débuté tant que le traitement n'est pas actif. sérieux les infections ont résolu.

Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients recevant Jakavi. Avant de commencer le traitement, les patients doivent être évalué pour la tuberculose active et inactive (« latente »), conformément aux recommandations locales. Ceci peut inclure médical histoire, possible précédent contact avec tuberculose, et/ou approprié dépistage telcomme radiographie pulmonaire, test à la tuberculine et/ou test de libération d'interféron gamma, le cas échéant. Les prescripteurs sont rappelé le risque de résultats faussement négatifs au test cutané à la tuberculine, en particulier chez les patients qui sont gravement je vais ou immunodéprimé.

La charge virale de l'hépatite B (titre ADN-HBV) augmente, avec et sans élévations associées de l'alanine aminotransférase et aspartate aminotransférase, ont été rapportés chez des patients atteints de VHB

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

chronique. infections prenant Jakavi. Il est recommandé de dépister le VHB avant de commencer un traitement par Jakavi. Les patients atteints d'une infection chronique par le VHB doivent être traités et surveillés selon les critères cliniques. des lignes directrices.

Herpès zona

Médecins devrait éduquer les patients à propos têt panneaux et symptômes de herpès zona, conseiller que traitement devrait être recherché comme têt comme possible.

Progressive multifocal leucoencéphalopathie

Une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a été rapportée avec le traitement par Jakavi. Les médecins doivent être particulièrement attentifs aux symptômes évocateurs d'une LEMP que les patients pourraient ne pas remarquer. (par exemple, symptômes ou signes cognitifs, neurologiques ou psychiatriques). Les patients doivent être surveillés pour tout de ces symptômes ou signes nouveaux ou aggravés, et si de tels symptômes/signes apparaissent, orientation vers un neurologue et des mesures diagnostiques appropriées pour la LEMP doivent être envisagées. Si une LEMP est suspectée, plus loin le dosage doit être suspendu jusqu'à PML a été exclu.

Non-mélanome peau cancer

Peau non mélanome cancers (NMSC), y compris basal cellule, cellule squameuse, et Cellule de Merkel carcinome, ont été rapportés chez des patients

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

traités par ruxolitinib. La plupart des patients MF et PV avaient antécédents de traitement prolongé par hydroxyurée et antécédents de NMSC ou de lésions cutanées pré-cancéreuses. UN aucun lien de causalité avec le ruxolitinib n'a été établi. Un examen cutané périodique est recommandé pour les patients qui sont à augmenté risque pour cancer de la peau.

Lipide anomalies/élévations

Le traitement par Jakavi a été associé à une augmentation des paramètres lipidiques, notamment cholestérol, cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL), cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL), et triglycérides. Lipide surveillance et traitement de dyslipidémie selon à clinique des lignes directrices est recommandé.

Spécial populations

Rénal déficience

La dose initiale de Jakavi doit être réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Pour les patients en cas d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, la dose initiale doit être basée sur la numération plaquettaire pendant Patients atteints de MF, alors que la dose initiale recommandée est une dose unique de 10 mg pour les patients PV (voir paragraphe 4.2). Doses ultérieures (dose unique de 20 mg ou deux doses de 10 mg administrées à 12 heures d'intervalle Patients atteints de MF ; une dose unique de 10 mg ou deux doses de 5 mg administrées à 12 heures d'intervalle chez les patients PV) doivent être administré uniquement les jours d'hémodialyse suivant chaque séance de dialyse. Dose supplémentaire modifications devrait être fait avec prudent surveillance de sécurité et efficacité

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

(voir sections 4.2 et 5.2).

Hépatique déficience

La dose initiale de Jakavi doit être réduite d'environ 50 % chez les patients atteints de MF et de PV présentant insuffisance hépatique. D'autres modifications de dose doivent être basées sur la sécurité et l'efficacité du médicament. Chez les patients atteints de GvHD présentant une insuffisance hépatique non liée à la GvHD, la dose initiale de Jakavi devrait être réduite par environ 50% (voir sections 4.2 et 5.2).

Interactions

Si Jakavi doit être co-administré avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des inhibiteurs doubles du CYP3A4 et Enzymes CYP2C9 (par exemple fluconazole), la dose unitaire de Jakavi doit être réduite d'environ 50%, à être administré deux fois tous les jours (pour surveillance fréquence voir sections 4.2 et 4.5).

L'utilisation concomitante de thérapies cytoréductrices avec Jakavi a été associée à des effets gérables. cytopénies (voir section 4.2 pour dose modifications lors des cytopénies).

Retrait effets

Après l'interruption ou l'arrêt de Jakavi, les symptômes de MF peuvent réapparaître sur une période de environ une semaine. Il y a eu des cas de patients qui ont arrêté Jakavi et qui ont présenté événements indésirables

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

graves, en particulier en présence d'une maladie intercurrente aiguë. Cela n'a pas été établi si l'arrêt brutal de Jakavi avait contribué à ces événements. Sauf brusque arrêt est requis, graduel dégressif de la dose de Jakavi peut être considéré, bien que l'utilité de la réduction est non prouvée.

Excipients

Jakavi contient du lactose. Patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, à la lactase totale carence ou glucose-galactose malabsorption devrait pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, soit essentiellement « sans sodium ».

3.5 Interaction avec autre médicament des produits et autre formes de interaction

Interaction études avoir seulement a été effectué dans adultes.

Le ruxolitinib est éliminé par métabolisme catalysé par le CYP3A4 et le CYP2C9. Ainsi, médicaments inhibant ces enzymes peut donner augmenter à augmenter ruxolitinib exposition.

Interactions résultant dans dose réduction de ruxolitinib

CYP3A4 inhibiteurs

Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que, sans toutefois s'y limiter, le bocéprévir, la clarithromycine, l'indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibéfradil, néfazodone, nelfinavir, le

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

posaconazole, le saquinavir, le télaprévir, la télithromycine, voriconazole)
Chez des sujets sains, co-administration de ruxolitinib (dose unique de 10 mg) avec un fort CYP3A4 l'inhibiteur, le kétoconazole, a entraîné une Cmax et une ASC du ruxolitinib ^{supérieures} de 33 % et 91 %, respectivement, qu'avec le ruxolitinib seul. La demi-vie a été prolongée de 3,7 à 6,0 heures avec concurrent kétoconazole administration.

Lors de l'administration du ruxolitinib avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4, la dose unitaire de ruxolitinib doit être réduite d'environ 50%, être administré deux fois tous les jours.

Les patients doivent être étroitement surveillés (par exemple deux fois par semaine) pour détecter les cytopénies et la dose doit être ajustée en fonction de sécurité et l'efficacité (voir section 4.2).

Double CYP2C9 et CYP3A4 inhibiteurs

Chez les sujets sains, la co-administration de ruxolitinib (dose unique de 10 mg) avec un double CYP2C9 et L'inhibiteur du CYP3A4, le fluconazole, a entraîné une augmentation de la Cmax et de l'ASC du ruxolitinib de 47 % et 232%, respectivement, que avec le ruxolitinib seul.

Une réduction de dose de 50 % doit être envisagée lors de l'utilisation de médicaments qui sont des doubles inhibiteurs de Enzymes CYP2C9 et CYP3A4 (par exemple fluconazole). Évitez l'utilisation concomitante de ruxolitinib avec fluconazole doses plus grand que 200 mg tous les jours.

Enzyme inducteurs

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

Inducteurs du CYP3A4 (tels que, sans toutefois s'y limiter, l'avasimibe, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, rifampicine (rifampicine), St. John's moût (*Hypericum perforant*))

Les patients devraient être étroitement surveillés et la dose titrée basée sur la sécurité et l'efficacité (voir paragraphe 4.2).

Chez des sujets sains ayant reçu du ruxolitinib (dose unique de 50 mg) après le puissant inducteur du CYP3A4 rifampicine (dose quotidienne de 600 mg pendant 10 jours), l'ASC du ruxolitinib était inférieure de 70 % à celle après administration du ruxolitinib seul. L'exposition aux métabolites actifs du ruxolitinib est restée inchangée. Dans l'ensemble, l'activité pharmacodynamique du ruxolitinib était similaire, ce qui suggère que l'induction du CYP3A4 a entraîné un effet minimal sur la pharmacodynamie. Cependant, cela pourrait être lié à la dose élevée de ruxolitinib résultant dans une pharmacodynamie d'effets près E_{max} . Il est possible que dans le patient individuel, une augmentation de la dose de ruxolitinib est nécessaire quand commencer le traitement avec un enzyme fort inducteur.

Autre interaction à être considérée affectant ruxolitinib

Bénin ou modéré CYP3A4 inhibiteurs (tel comme, mais pas limité à, ciprofloxacine, l'érythromycine, l'amprénavir, atazanavir, diltiazem, cimétidine)

Chez le sujet sain, la co-administration de ruxolitinib (dose unique de 10 mg) avec 500 mg d'érythromycine deux fois par jour pendant quatre jours, la C_{max} et l'ASC du ruxolitinib étaient supérieures de 8 % et 27 %, respectivement, que avec ruxolitinib seul.

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

Aucun ajustement posologique n'est recommandé lorsque le ruxolitinib est co-administré avec des médicaments légers ou modérés. Inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple érythromycine). Cependant, les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter toute cytopénie. quand commencer une thérapie avec un inhibiteur modéré du CYP3A4.

Effets de ruxolitinib sur autre médicinal des produits

Substances transporté par P-glycoprotéine ou autre transporteurs

Le ruxolitinib peut inhiber la glycoprotéine P et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) dans l'intestin. Ce peut résultat dans augmenté systémique exposition de substrats de ces les transporteurs, tel comme dabigatranétexilate, ciclosporine, rosuvastatine et potentiellement digoxine. Surveillance thérapeutique médicamenteuse (TDM) ou clinique surveillance de la substance affectée est informé.

Il est possible que l'inhibition potentielle de la P-gp et de la BCRP dans l'intestin puisse être minimisée si le temps entre les administrations sont tenu à l'écart comme long comme possible.

Une étude menée chez des sujets sains a indiqué que le ruxolitinib n'inhibait pas le métabolisme de l'administration orale. Midazolam, substrat du CYP3A4. Par conséquent, aucune augmentation de l'exposition aux substrats du CYP3A4 n'est attendu en les associant au ruxolitinib. Une autre étude chez des sujets sains a indiqué que le ruxolitinib n'affecte pas la pharmacocinétique d'un contraceptif oral contenant de l'éthinylestradiol et lévonorgestrel. Donc, il est pas anticipé que le contraceptif efficacité de ce combinaisonvolonté être

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

compromis par la co-administration de ruxolitinib.

3.6 La fertilité, grossesse et lactation

Grossesse

Là sont Non données depuis le utiliser de Jakavi dans enceinte femmes.

Des études animales ont montré que le ruxolitinib est embryotoxique et fœtotoxique. La tératogénicité n'était pas observé dans les rats ou lapins. Cependant, le exposition marges par rapport à le le plus élevé clinique dose étaient faible et les résultats sont donc d'une pertinence limitée pour l'homme (voir section 5.3). Le risque potentiel pour les humains est inconnu. Par mesure de précaution, l'utilisation de Jakavi pendant la grossesse est contre-indiqué (voir section 4.3).

Femmes de maternité Potentiel/Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Jakavi. En cas de grossesse pendant le traitement par Jakavi, une évaluation risque/bénéfice doit être effectuée. dehors sur un individuel base avec prudent conseils concernant potentiel des risques à le fœtus (voir paragraphe

5.3).

Allaitement

t maternel

Jakavi ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3) et l'allaitement doit donc être arrêté au début du traitement. On ne sait pas si le ruxolitinib et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Disponible les données pharmacodynamiques/toxicologiques chez les animaux ont montré l'excrétion du ruxolitinib et de ses métabolites dans le lait (voir section 5.3).

La fertilité

Il n'existe aucune donnée humaine sur l'effet du ruxolitinib sur la fertilité. Dans les études animales, aucun effet sur la fertilité était observé.

3.7 Effets sur capacité à conduire et utiliser Machines

Jakavi n'a aucun effet sédatif ou un effet négligeable. Cependant, les patients qui ressentent des étourdissements après l'administration de Jakavi devrait s'abstenir de conduire ou en utilisant des machines.

3.8 Indésirable effets

Résumé de le sécurité profil

Myélofibrose

Le la plupart fréquemment signalé négatif médicament réactions étaient

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

thrombocytopénie et anémie.

Effets indésirables hématologiques des médicaments (tout critère de terminologie commune pour les événements indésirables) [CTCAE] grade) inclus anémie (83,8%), thrombocytopénie (80,5%) et neutropénie (20,8 %).

Anémie, thrombocytopénie et neutropénie sont lié à la dose effets .

Les trois effets indésirables non hématologiques les plus fréquents étaient les ecchymoses (33,3 %), les autres saignements (y compris épistaxis, hémorragies post-procédurales et hématurie) (24,3 %) et étourdissements (21,9%).

Les trois anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes identifiées comme effets indésirables étaient une augmentation de l'alanine aminotransférase (40,7 %), une augmentation de l'aspartate aminotransférase (31,5 %) et hypertriglycémie (25,2 %). Dans les études cliniques de phase 3 dans la MF, ni grade CTCAE 3 ni 4 hypertriglycémie ou augmentation de l'aspartate aminotransférase, ni augmentation de l'alanine de grade CTCAE 4 aminotransférase ou une hypercholestérolémie était observé.

Arrêt exigible défavorable événements, indépendamment de de causalité, était observé dans 30,0% de patients .

Polyglobulie Véra

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

l'anémie et l'augmentation de l'alanine.aminotransférase.

Les effets indésirables hématologiques (tout grade CTCAE) comprenaient l'anémie (61,8 %), la thrombopénie (25,0 %) et neutropénie (5,3 %). Une anémie et une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 selon le CTCAE ont été rapportées. dans 2,9% et 2,6% de la les patients, respectivement.

Les trois effets indésirables non hématologiques les plus fréquents étaient la prise de poids (20,3 %), les étourdissements (19,4%) et mal de tête (17,9%).

Les trois anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes (tout grade CTCAE) identifiées car les effets indésirables étaient une augmentation de l'alanine aminotransférase (45,3 %), une augmentation de l'aspartate aminotransférase (42,6 %) et hypercholestérolémie (34,7 %). Aucune augmentation de l'alanine de grade CTCAE 4 aminotransférase ou hypercholestérolémie, et un grade CTCAE 4 a augmenté l'aspartate aminotransférase étaient observé.

Arrêt exigible à négatif événements, indépendamment de de causalité, a été observé dans 19,4% de les patients.

Aigu GvHD

Le la plupart fréquemment signalé dans l'ensemble négatif médicament réactions étaient thrombocytopénie, anémie et neutropénie.

Anomalies hématologiques de laboratoire identifiées comme effets indésirables

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

du médicament incluses thrombopénie (85,2 %), anémie (75,0 %) et neutropénie (65,1 %). Une anémie de grade 3 a été signalée chez 47,7 % des patients (grade 4 non applicable selon CTCAE v4.03). Thrombocytopénie de grades 3 et 4 étaient signalé dans 31,3% et 47,7% de les patients, respectivement.

Le trois la plupart fréquent non hématologique négatif médicament réactions étaient cytomégalovirus (VMC)infection (32,3%), état septique (25,4%) et voies urinaires infections (17,9%).

Les trois anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes identifiées comme étant des effets indésirables du médicament réactions étaient augmenté alanine aminotransférase (54,9%), augmenté aspartate aminotransférase(52,3%) et hypercholestérolémie (49,2%). Le majorité étaient de grade 1 et 2.

Arrêt exigible à négatif événements, indépendamment de de causalité, a été observé dans 29,4% de les patients.

Chronique GvHD

Le la plupart fréquemment signalé dans l'ensemble négatif médicament réactions étaient anémie, hypercholestérolémie etaugmenté aspartate aminotransférase.

Les anomalies hématologiques des laboratoires identifiées comme effets indésirables du médicament comprenaient l'anémie. (68,6 %), thrombocytopénie (34,4 %) et neutropénie (36,2 %). Une anémie de grade 3 a

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

été rapportée chez 14,8 % de patients (grade 4 non applicable selon CTCAE v4.03). Des neutropénies de grades 3 et 4 ont été rapportées chez 9,5% et 6,7% de patients, respectivement.

Les trois effets indésirables non hématologiques les plus fréquents étaient l'hypertension (15,0 %), mal de tête (10,2%) et voies urinaires infections (9,3%).

Les trois anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes identifiées comme étant des effets indésirables du médicament réactions étaient hypercholestérolémie (52,3%), augmenté aspartate aminotransférase (52,2%) et augmenté alanine aminotransférase (43,1%). Le la majorité était grade 1 et 2.

Arrêt exigible à négatif événements, indépendamment de de causalité, a été

observé dans 18,1% de les patients. Liste tabulée des effets indésirables

réactions médicamenteuses de clinique études

Le sécurité de Jakavi dans MF les patients a été évalué en utilisant le long terme suivi données depuis deux

études de phase 3 (COMFORT-I et COMFORT-II) incluant des données

provenant de patients initialement randomisés pour ruxolitinib (n = 301) et

patients ayant reçu du ruxolitinib après avoir quitté les traitements témoins (n

= 156). L'exposition médiane à partir de laquelle les catégories de fréquence

des effets indésirables des médicaments pour la MF les patients sont basé était

30,5 mois (gamme 0,3 à 68.1 mois).

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

La sécurité de Jakavi chez les patients PV a été évaluée à l'aide des données de suivi à long terme de deux études de phase 3 (RESPONSE, RESPONSE 2) incluant des données provenant de patients initialement randomisés pour ruxolitinib (n = 184) et patients ayant reçu du ruxolitinib après avoir quitté les traitements témoins (n = 156). L'exposition médiane à partir de laquelle les catégories de fréquence des effets indésirables des médicaments pour le PV les patients sont basé était 41,7 mois (gamme 0,03 à 59,7 mois).

L'innocuité de Jakavi chez les patients atteints de GvHD aiguë a été évaluée dans l'étude de phase 3 REACH2, incluant données provenant de patients initialement randomisés pour recevoir Jakavi (n = 152) et de patients ayant reçu Jakavi après passage du bras de la meilleure thérapie disponible (BAT) (n = 49). L'exposition médiane à laquelle le négatif médicament réaction catégories de fréquence étaient basé était 8.9 semaines (gamme 0,3 à 66.1 semaines).

L'innocuité de Jakavi chez les patients atteints de GvHD chronique a été évaluée dans l'étude de phase 3 REACH3, incluant données provenant de patients initialement randomisés pour recevoir Jakavi (n = 165) et de patients ayant reçu Jakavi après passage de BAT (n = 61). L'exposition médiane à partir de laquelle l'effet indésirable du médicament fréquence catégories étaient basés était 41.4 semaines (plage 0,7 à 127,3 semaines).

Dans le clinique étude programme le gravité de négatif médicament réactions était évalué basé sur le CTCAE, définissant le grade 1=léger, le grade 2=modéré, le grade 3=sévère, le grade 4=menaçant le pronostic vital ou désactivation, grade 5=mort .

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

Effets indésirables des médicaments issus des études cliniques sur la MF et la PV (Tableau 4) et sur la GvHD aiguë et chronique (Tableau 5) sont répertoriés par MedDRA système organe classe. Dans chaque système organe classe, les effets indésirables sont classés par fréquence, les réactions les plus fréquentes arrivant en premier. De plus, la catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable lié au médicament est basée sur les éléments suivants convention : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles) données).

Tableau 4 Catégorie de fréquence des effets indésirables rapportés dans les études de phase 3 sur la MF et PV

Négatif médicament réaction	Fréquence catégorie pour MF les patients	Fréquence catégorie pour PV les patients
Infections et infestations		
Urinaire tract infections ^d	Très commun	Très commun
Herpès zona ^d	Très commun	Très commun
Pneumonie	Très commun	Commun
Etat septique	Commun	Rare
Tuberculose	Rare	Pas connu ^e
VHB réactivation	Pas connu ^e	Rare
Sang et lymphatique système troubles^{a,d}		
Anémie ^{un}		
CTCAE ^c grade 4 ($< 6,5\text{g/dl}$)	Très commun	Rare

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

CTCAEc - 3e année ($<8,0 - 6,5$ g/dl)	Très commun	Commun
N'importe lequel Catégorie CTCAE ^c	Très commun	Très commun
Thrombocytopénie ^a		
CTCAE ^c grade 4 (<25 000/mm ³)	Commun	Rare
CTCAEc - 3e année ($50\ 000 - 25\ 000/$ mm ³)	Très commun	Commun
N'importe lequel Catégorie CTCAE ^c	Très commun	Très commun
Neutropénie ^a		
CTCAE ^c grade 4 ($<500/mm^3$)	Commun	Rare
CTCAEc - 3e année ($<1\ 000 - 500/$ mm ³)	Commun	Rare

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

N'importe lequel Catégorie CTCAE ^c	Très commun	Commun
Pancytopénie ^{a,b}	Commun	Commun
Saignement (tout saignement y compris intracrânien, et gastro-intestinal saignement, ecchymoses et autre saignement)	Très commun	Très commun
Ecchymoses	Très commun	Très commun
Gastro-intestinal saignement	Très commun	Commun
Intracrânien saignement	Commun	Rare
Autres saignements (y compris épistaxis, post-procédurale hémorragie et hématurie)	Très commun	Très commun
Métabolisme et nutrition troubles		
Hypercholestérolémie ^a n'importe lequel Catégorie CTCAE ^c	Très commun	Très commun
Hypertriglycéridé miea - n'importe lequel Catégorie CTCAE ^c	Très commun	Très commun
Poids gagner	Très commun	Très commun
Nerveux système		

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

troubles		
Vertiges	Très commun	Très commun
Mal de tête	Très commun	Très commun
Gastro-intestinal troubles		
Elevé lipase, tout CTCAE ^c grade	Très commun	Très commun
Constipation	Très commun	Très commun
Flatulence	Commun	Commun
Hépatobiliaire troubles		
Augmenté alanine aminotransférase ^a		
CTCAE ^c - grade 3 (> 5x – 20 X LSN)	Commun	Commun
N'importe lequel Catégorie CTCAE ^c	Très commun	Très commun
Augmenté aspartate aminotransférase ^a		
N'importe lequel Catégorie CTCAE ^c	Très commun	Très commun
Vasculaire troubles		
Hypertension	Très commun	Très commun
^{une} fréquence est basé sur nouveau ou aggravation des anomalies de laboratoire par rapport à ligne de base. ^b La pancytopenie est définie comme un taux d'hémoglobine < 100 g/l, une numération plaquettaire < 100 x 10 ⁹ /l et neutrophile compter <1,5x10 ⁹ /l (ou faible blanc sang cellule compter de grade 2 si neutrophile compter estmanquant), simultanément dans le même laboratoire évaluation ^c Critères de terminologie commune pour les événements indésirables (CTCAE) version 3.0 ; grade 1 = léger, grade 2 = modéré, 3e année = grave, niveau 4 = mettant la vie en danger ^d Ces ADR sont discuté dans le texte. ^{et} ADR dérivé de post-commercialisation expérience		

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

À l'arrêt, les patients atteints de MF peuvent ressentir un retour des symptômes de MF tels que fatigue, problèmes osseux douleur, fièvre, prurit, sueurs nocturnes, splénomégalie symptomatique et perte de poids. Dans les études cliniques en MF, le score total des symptômes de MF est progressivement revenu à sa valeur de base dans les 7 jours suivant dose arrêt (voir section 4.4).

Tableau 5 Catégorie de fréquence des effets indésirables rapportés dans les études de phase 3 GvHD

	Aigu GvHD (REACH2)	Chronique GvHD (REACH3)
Négatif médicament réaction	Fréquence catégorie	Fréquence catégorie
Infections et infestations		
VMC infections	Très commun	Commun
CTCAE ³ grade ≥3	Très commun	Commun
Etat septique	Très commun	-
CTCAE grade ≥3	Très commun	-
Urinaire tract infections	Très commun	Commun
CTCAE grade ≥3	Commun	Commun
BK virus infections	-	Commun
CTCAE grade ≥3	-	Rare
Sang et lymphatique système troubles		
Thrombocytopénie ¹	Très commun	Très commun
CTCAE grade 3	Très commun	Commun
CTCAE grade 4	Très commun	Très commun
Anémie ¹	Très commun	Très commun
CTCAE grade 3	Très commun	Très commun
Neutropénie ¹	Très commun	Très commun
CTCAE grade 3	Très commun	Commun
CTCAE grade 4	Très commun	Commun
Pancytopenie ^{1,2}	Très commun	-
Métabolisme et nutrition troubles		
Hypercholestérolémie ¹	Très commun	Très commun
CTCAE grade 3	Commun	Commun
CTCAE grade 4	Commun	Rare
Poids gagner	-	Commun
CTCAE grade ≥3	-	S.O. ³
Nerveux système troubles		
Mal de tête	Commun	Très commun
CTCAE grade ≥3	Rare	Commun

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

Vasculaire troubles		
Hypertension	Très commun	Très commun
CTCAE grade ≥ 3	Commun	Commun
Gastro-intestinal troubles		
Augmenté lipase ¹	-	Très commun
CTCAE grade 3	-	Commun
CTCAE grade 4	-	Rare
Augmenté amylase ¹	-	Très commun
CTCAE grade 3	-	Commun
CTCAE grade 4	-	Commun
Nausée	Très commun	-
CTCAE grade ≥ 3	Rare	-
Constipation	-	Commun
CTCAE grade ≥ 3	-	S.O. ⁵

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

Hépatobiliaire troubles		
Augmenté alanine aminotransférase ¹	Très commun	Très commun
CTCAE grade 3	Très commun	Commun
CTCAE grade 4	Commun	Rare
Augmenté aspartate aminotransférase ¹	Très commun	Très commun
CTCAE grade 3	Commun	Commun
CTCAE grade 4	S.O. ⁵	Rare
Appareil locomoteur et conjonctif tissu troubles		
Augmenté sang créatine phosphokinase ¹	-	Très commun
CTCAE grade 3	-	Commun
CTCAE grade 4	-	Commun
Rénal et urinaire troubles		
Augmenté sang créatinine ¹	-	Très commun
CTCAE grade 3	-	Commun
CTCAE grade 4	-	S.O. ⁵
¹ Fréquence est basé sur nouveau ou aggravé laboratoire anomalies par rapport à ligne de base. ² La pancytopénie est définie comme un taux d'hémoglobine <100 g/l, une numération plaquettaire <100 x 10 ⁹ /l et un nombre de neutrophiles nombre <1,5 x 10 ⁹ /l (ou faible nombre de globules blancs de grade 2 si le nombre de neutrophiles est manquant), simultanément dans le même évaluation en laboratoire. ³ CTCAE Version 4.03. ^{4e} année ≥3 état septique comprend 20 (dix%) niveau 5 événements. ⁵ Non en vigueur: Non cas signalé		

Description de choisi négatif médicament réactions

Anémie

Dans phase 3 clinique des études en MF, temps médian à début de d'abord CTCAE grade 2 ou plus haut anémie était

1,5 mois. Un patient (0,3%) abandonné traitement parce que de anémie.

Chez les patients recevant du ruxolitinib, les diminutions moyennes de

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

l'hémoglobine ont atteint un nadir d'environ 10 g/litre en dessous de la valeur initiale après 8 à 12 semaines de traitement, puis récupéré progressivement pour atteindre un nouveau état d'équilibre qui était d'environ 5 g/litre en dessous de la ligne de base. Cette tendance a été observée chez les patients indépendamment de de si ils avait reçu transfusion pendant le traitement.

Dans l'étude randomisée et contrôlée par placebo COMFORT-I, 60,6 % des patients atteints de MF traités par Jakavi et 37,7 % des patients atteints de MF traités par placebo ont reçu des transfusions de globules rouges au cours d'une étude randomisée. traitement. Dans l'étude COMFORT-II, le taux de transfusions de concentrés de globules rouges était de 53,4 % dans le groupe Jakavi bras et 41,1% dans le meilleur disponible bras thérapeutique.

Au cours de la période randomisée des études pivots, l'anémie était moins fréquente chez les patients PV que chez les patients MF. patients (40,8 % contre 82,4 %). Dans la population PV, des événements de grades CTCAE 3 et 4 ont été rapportés. dans 2,7%, alors que dans le Patients atteints de MF le la fréquence était 42,56%.

Dans les études de phase 3 sur la GvHD aiguë et chronique, une anémie de grade CTCAE 3 a été rapportée chez 47,7 % et 14,8% de patients, respectivement.

Thrombocytopénie

Dans les études cliniques de phase 3 sur la MF, chez des patients ayant développé une thrombocytopénie de grade 3 ou 4, le le délai médian d'apparition était d'environ 8 semaines. La thrombocytopénie était

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

généralement réversible avec réduction de dose ou interruption de dose. Le délai médian jusqu'à la récupération d'un nombre de plaquettes supérieur à 50 000/mm³ était 14 jours. Durant la période randomisée, des transfusions de plaquettes ont été administrées à 4,7 % des patients recevant du ruxolitinib et à 4,0 % des patients recevant des schémas thérapeutiques témoins. Arrêt de traitement en raison d'une thrombocytopénie est survenue chez 0,7 % des patients recevant du ruxolitinib et 0,9 % des patients recevant des régimes de contrôle. Patients ayant une numération plaquettaire comprise entre 100 000/mm³ et 200 000/mm³ avant de commencer le ruxolitinib, la fréquence des thrombocytopénies de grade 3 ou 4 était plus élevée que les patients avec plaquettes nombre >200 000/mm³ (64,2 % contre 38,5 %).

Au cours de la période randomisée des études pivots, le taux de patients présentant une thrombocytopénie était plus faible chez les patients PV (16,8 %) que chez les patients MF (69,8 %). La fréquence des cas graves (c.-à-d. CTCAE grade 3 et 4) thrombocytopénie était inférieure dans PV (2,7%) que dans MF (11,6%) les patients.

Dans l'étude de phase 3 sur la GvHD aiguë, une thrombopénie de grade 3 et 4 a été observée chez 31,3 % et 47,7 % de patients, respectivement. Dans l'étude de phase 3 sur la GvHD chronique, une thrombocytopénie de grades 3 et 4 était inférieure (5,9% et 10,7%) que en aigu GvHD.

Neutropénie

Dans les études cliniques de phase 3 sur la MF, chez les patients ayant développé une neutropénie de grade 3 ou 4, la médiane le délai d'apparition était de 12 semaines. Pendant la période randomisée, le maintien de la dose ou

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

les réductions dues à une neutropénie a été rapportée chez 1,0 % des patients et 0,3 % des patients ont arrêté le traitement en raison de neutropénie.

Au cours de la période randomisée des études de phase 3 chez des patients PV, une neutropénie a été rapportée chez 1,6 % des patients. patients exposés au ruxolitinib contre 7 % dans les traitements de référence. Dans le bras ruxolitinib, un Le patient a développé une neutropénie de grade 4 selon le CTCAE. Un suivi étendu des patients traités par ruxolitinib montré 2 les patients rapport CTCAE grade 4 neutropénie.

Dans l'étude de phase 3 sur la GvHD aiguë, une neutropénie de grade 3 et 4 a été observée chez 17,9 % et 20,6 % des patients. patients, respectivement. Dans l'étude de phase 3 sur la GvHD chronique, la neutropénie de grade 3 et 4 était plus faible (9,5 % et 6,7%) qu'en aigu GvHD.

Saignement

Dans les études pivots de phase 3 sur les événements hémorragiques de MF (y compris intracrâniens et gastro-intestinaux, ecchymoses et autres événements hémorragiques) ont été rapportés chez 32,6 % des patients exposés au ruxolitinib et 23,2% des patients exposés aux traitements de référence (placebo ou meilleure thérapie disponible). Le la fréquence des événements de grade 3-4 était similaire chez les patients traités par ruxolitinib ou par les traitements de référence (4,7% contre 3,1%). La plupart des patients présentant des saignements pendant le traitement ont signalé des ecchymoses. (65,3%). Des ecchymoses ont été plus fréquemment rapportées chez les patients prenant du ruxolitinib que chez les patients traités par ruxolitinib. les traitements de référence (21,3 % versus 11,6 %). Une hémorragie

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

intracrânienne a été rapportée chez 1 % des patients exposés au ruxolitinib et 0,9 % exposés aux traitements de référence. Des hémorragies gastro-intestinales ont été rapporté chez 5,0 % des patients exposés au ruxolitinib contre 3,1 % exposés aux traitements de référence. D'autres événements hémorragiques (y compris des événements tels qu'une épistaxis, une hémorragie post-procédurale et hématurie) ont été rapportés chez 13,3 % des patients traités par ruxolitinib et 10,3 % des patients traités par référence traitements.

Au cours du suivi à long terme des études cliniques de phase 3 dans la MF, la fréquence cumulée des les événements hémorragiques ont augmenté proportionnellement à l'augmentation de la durée de suivi. Les événements meurtriers ont été le la plupart fréquemment signalé saignement événements (33,3%). Intracrânien et gastro-intestinal saignement événements étaient signalé en 1,3% et 10,1% des malades respectivement.

Dans le comparatif période de phase 3 études dans PV les patients, saignement événements (y compris intracrânien et gastro-intestinaux, ecchymoses et autres événements hémorragiques) ont été rapportés chez 16,8 % des patients traités par ruxolitinib, 15,3 % des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude RESPONSE et 12,0 % des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude RESPONSE 2. Des ecchymoses ont été signalées chez 10,3 % des les patients traité avec le ruxolitinib, 8,1% de les patients recevoir meilleur disponible thérapie dans RÉPONSE et 2,7 % des patients recevant le meilleur traitement disponible dans l'étude RESPONSE 2. Pas de intracrânien des saignements ou des hémorragies gastro-intestinales ont été rapportés chez des patients recevant du ruxolitinib. Un le patient traité par ruxolitinib a présenté un événement hémorragique de grade 3 (hémorragie post-

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

procédurale) ; Non grade 4 saignements était signalé. Autre saignement événements (y compris événements tel comme épistaxis, hémorragies post-opératoires, saignements gingivaux) ont été rapportés chez 8,7 % des patients traités par ruxolitinib, 6,3 % des patients traités avec le meilleur traitement disponible dans l'étude RESPONSE et 6,7 % des les patients traité avec le meilleur disponible thérapie en RÉPONSE 2 étude.

Lors du suivi à long terme des études de phase 3 sur la PV, la fréquence cumulée des événements hémorragiques augmenté proportionnellement à l'augmentation du temps de suivi. Les ecchymoses étaient les plus fréquentes des événements hémorragiques fréquemment signalés (17,4 %). Des hémorragies intracrâniennes et gastro-intestinales ont été signalé en 0,3% et 3,5% de les patients respectivement.

Au cours de la période comparative de l'étude de phase 3 sur la GvHD aiguë, des événements hémorragiques ont été signalés dans 25,0 % des cas. et 22,0% de les patients dans le ruxolitinib et CHAUVE SOURIS bras respectivement. Le sous-groupes de saignement les événements étaient généralement similaires entre les groupes de traitement : événements d'ecchymoses (5,9 % dans le groupe ruxolitinib contre 6,7 % dans le groupe bras BAT), événements gastro-intestinaux (9,2 % contre 6,7 %) et autres événements hémorragiques (13,2 % contre 10,7 %). Des hémorragies intracrâniennes ont été signalées chez 0,7 % des patients du groupe BAT et chez aucun patient du grouperuxolitinib bras.

Dans le comparatif période de la phase 3 chronique GvHD étude, saignement

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

événements étaient signalé dans 11,5% et 14,6% de les patients dans le ruxolitinib et CHAUVE SOURIS bras respectivement. Le sous-groupes de saignement les événements étaient généralement similaires entre les groupes de traitement : événements d'ecchymoses (4,2 % dans le groupe ruxolitinib contre 2,5 % dans le groupe CHAUVE SOURIS bras), gastro-intestinal événements (1,2% contre. 3,2%) et autre hémorragie événements (6,7% contre. 10,1 %).

Non intracrânien saignement les événements étaient signalé Dans les deux cas traitement bras.

Infections

Dans les études pivots de phase 3 sur la MF, une infection des voies urinaires de grade 3 ou 4 a été rapportée chez 1,0 % des patients. patients, zona chez 4,3% et tuberculose chez 1,0%. Dans les études cliniques de phase 3, un sepsis a été signalé chez 3,0% des patients. Un suivi prolongé des patients traités par ruxolitinib n'a montré aucune tendance vers une augmentation dans le taux de sepsie sur temps.

Au cours de la période randomisée des études de phase 3 chez des patients PV, un (0,5 %) grade CTCAE 3 et aucune infection des voies urinaires de grade 4 a été rapportée. Le taux de zona était similaire en PV (4,3%) patients et patients MF (4,0%). Un cas de névralgie post-herpétique de grade 3 selon le CTCAE a été signalé. parmi les patients PV. Une pneumonie a été rapportée chez 0,5 % des patients traités par ruxolitinib contre 1,6% des patients des traitements de référence. Aucun patient dans le bras ruxolitinib n'a été signalé état septique ou tuberculose.

Au cours du suivi à long terme des études de phase 3 sur la PV, les infections fréquemment signalées concernaient les voies urinaires. infections (11,8%), herpès zoster (14,7%) et pneumonie (7,1%). Une septicémie a été signalée chez 0,6 % des les patients. Aucun patient tuberculose signalée à long terme suivi.

Dans l'étude de phase 3 sur la GvHD aiguë, au cours de la *période comparative*, les infections des voies urinaires ont été rapporté chez 9,9 % (grade ≥ 3 , 3,3 %) des patients du bras ruxolitinib, contre 10,7 % (grade ≥ 3 , 3,3 %) 6,0 %) dans le bras BAT. Des infections à CMV ont été signalées chez 28,3 % (grade ≥ 3 , 9,3 %) des patients dans le bras ruxolitinib, contre 24,0 % (grade ≥ 3 , 10,0 %) dans le bras BAT. Des événements de sepsie ont été signalés dans 12,5 % (grade ≥ 3 , 11,1 %) des patients du bras ruxolitinib, contre 8,7 % (grade ≥ 3 , 6,0 %) du groupe Bras BAT. Une infection par le virus BK a été rapportée uniquement dans le bras ruxolitinib chez 3 patients présentant un grade 3. événement. Au cours du *suivi prolongé* des patients traités par ruxolitinib, des infections des voies urinaires ont été observées. signalées chez 17,9 % (grade ≥ 3 , 6,5 %) des patients et des infections à CMV ont été signalées chez 32,3 % (grade ≥ 3 , 6,5 %).11,4%) des patients. Une infection à CMV avec atteinte d'organes a été observée chez très peu de patients ; VMC une colite, une entérite à CMV et une infection gastro-intestinale à CMV de tout grade ont été signalées dans quatre, deux et un patient, respectivement. Des événements de sepsis, y compris un choc septique, de tout grade, ont été signalés dans 25,4 % des cas. (grade ≥ 3 , 21,9%) de les patients.

Dans l'étude de phase 3 sur la GvHD chronique, au cours de la *période comparative*, les infections des voies urinaires ont été rapporté chez 8,5 % (grade ≥ 3 , 1,2 %) des patients du bras ruxolitinib, contre 6,3 % (grade ≥ 3 ,

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

1,3 %) dans le bras BAT. Une infection par le virus BK a été rapportée chez 5,5 % (grade ≥ 3 , 0,6 %) des patients dans le bras ruxolitinib, contre 1,3 % dans le bras BAT. Des infections à CMV ont été signalées dans 9,1 % des cas (grade ≥ 3 , 1,8 %) des patients du bras ruxolitinib contre 10,8 % (grade ≥ 3 , 1,9 %) du bras BAT. État septique des événements ont été rapportés chez 2,4 % (grade ≥ 3 , 2,4 %) des patients du bras ruxolitinib, contre 6,3 % (grade ≥ 3 , 5,7 %) dans le bras BAT. Au cours du *suivi prolongé* des patients traités par ruxolitinib, des infections des voies urinaires et des infections par le virus BK ont été signalées chez 9,3 % (grade ≥ 3 , 1,3 %) et 4,9 % (grade ≥ 3 , 0,4 %) des patients, respectivement. Des infections à CMV et des événements de sepsie ont été signalés dans 8,8 % des cas. (grade ≥ 3 , 1,3%) et 3,5% (grade ≥ 3 , 3,5%) de patients, respectivement.

Élevé lipase

Au cours de la période randomisée de l'étude RESPONSE, la détérioration des valeurs de lipase était plus élevée dans le groupe bras ruxolitinib par rapport au bras témoin, principalement en raison des différences entre les élévations de grade 1 (18,2% contre 8,1%). Les élévations de grade ≥ 2 étaient similaires entre les groupes de traitement. Dans la RÉPONSE 2, les fréquences étaient comparables entre le ruxolitinib et le bras témoin (10,8 % contre 8 %). Pendant longtemps-suivi à terme des études PV de phase 3, 7,4 % et 0,9 % des patients ont signalé un grade 3 et un grade 4 élévation des valeurs de lipase. Aucun signe ni symptôme concomitant de pancréatite avec lipase élevée valeurs étaient signalé dans ces les patients.

Dans les études de phase 3 sur la MF, des valeurs élevées de lipase ont été rapportées chez 18,7 % et 19,3 % des patients du groupe dans les bras

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

ruxolitinib, contre 16,6 % et 14,0 % dans les bras témoins des études COMFORT-I et CONFORT-II études, respectivement. Dans les patients avec élevé lipase valeurs, Non concurrent panneaux et symptômes de pancréatite étaient signalé.

Au cours de la *période comparative* de l'étude de phase 3 sur la GvHD aiguë, des valeurs de lipase nouvelles ou aggravées ont été observées. rapporté chez 19,7 % des patients dans le bras ruxolitinib, contre 12,5 % dans le bras BAT ; Les augmentations correspondantes des grades 3 (3,1 % contre 5,1 %) et 4 (0 % contre 0,8 %) étaient similaires. Pendant *Après un suivi prolongé* des patients traités par ruxolitinib, une augmentation des valeurs de lipase a été rapportée chez 32,2 % des patients. de les patients; grade 3 et 4 étaient signalé dans 8,7% et 2,2% de les patients respectivement.

Au cours de la *période comparative* de l'étude de phase 3 sur la GvHD chronique, des valeurs de lipase nouvelles ou aggravées ont été observées. rapporté chez 32,1 % des patients du bras ruxolitinib, contre 23,5 % du bras BAT ; Les augmentations correspondantes des grades 3 (10,6 % contre 6,2 %) et 4 (0,6 % contre 0 %) étaient similaires. Pendant *Après un suivi prolongé* des patients traités par ruxolitinib, une augmentation des valeurs de lipase a été rapportée chez 35,9 % des patients. de les patients; 3e et 4e années étaient observé dans 9,5% et 0,4% de patients, respectivement.

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

Augmenté systolique sang pression

Dans la phase clinique pivot de phase 3 études en MF un augmentation de la pression artérielle systolique de 20 mmHg ou plus par rapport au départ a été enregistré chez 31,5 % des patients lors d'au moins une visite, contre 19,5 % des patients traités par un groupe témoin. Dans l'étude COMFORT-I (patients MF), l'augmentation moyenne de la TA systolique par rapport à la valeur initiale était de 0 à 2 mmHg sous ruxolitinib contre une diminution de 2 à 5 mmHg dans le bras placebo. En COMFORT-II les valeurs moyennes ont montré peu de différence entre le MF traité au ruxolitinib et le MF traité témoin les patients.

Au cours de la période randomisée de l'étude pivot menée chez des patients PV, la pression artérielle systolique moyenne augmenté par 0,65 mmHg dans le bras ruxolitinib contre un diminuer de 2 mmHg dans le CHAUVRE SOURIS bras.

Pédiatrique les patients

Au total, 20 patients âgés de 12 à <18 ans atteints de GvHD ont été analysés pour déterminer leur sécurité : 9 patients (5 dans la ruxolitinib et 4 dans le bras BAT) dans l'étude REACH2 et 11 patients (4 dans le bras ruxolitinib et 7 dans le bras BAT) dans l'étude REACH3. Basé sur une exposition similaire observée chez les adolescents et les adultes, la sécurité du ruxolitinib à la dose recommandée de 10 mg deux fois par jour est similaire chez fréquence et la gravité.

Âgé

Au total, 29 patients de l'étude REACH2 et 25 patients de l'étude REACH3

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

âgés de plus de 65 ans et traités par Le ruxolitinib a été analysé pour son innocuité. Dans l'ensemble, aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié et la sécurité profil chez les patients >65 ans vieux est en général cohérent avec que de les patients vieillissent 18-65 années vieux.

Rapports de soupçonné négatif réactions

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfique/risque du médicament. Soins de santé les professionnels sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration répertorié dans Annexe V .

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun antidote connu en cas de surdosage de Jakavi. Des doses uniques allant jusqu'à 200 mg ont été administrées avec une tolérance aiguë acceptable. Des doses répétées supérieures à celles recommandées sont associées à myélosuppression accrue, notamment leucopénie, anémie et thrombocytopénie. Approprié favorable le traitement doit être donné.

Hémodialyse est pas attendu à améliorer le élimination de ruxolitinib.

4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

4.1 Pharmacodynamique propriétés

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

protéine kinase, code ATC : L01EJ01 Mécanisme de action

Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des Janus Associated Kinases (JAK) JAK1 et JAK2 (IC₅₀ valeurs de 3,3 nM et 2,8 nM pour les enzymes JAK1 et JAK2, respectivement). Ceux-ci servent d'intermédiaires entre signalisation d'un certain nombre de cytokines et de facteurs de croissance importants pour l'hématopoïèse et immunitaire fonction.

MF et PV sont des néoplasmes myéloprolifératifs connus pour être associés à un JAK1 dérégulé et Signalisation JAK2. On pense que la dérégulation est due à des niveaux élevés de les cytokines qui activent la voie JAK-STAT, les mutations à gain de fonction telles que JAK2V617F et faire taire les mécanismes de régulation négatifs. Les patients MF présentent une signalisation JAK dérégulée quel que soit le statut de la mutation JAK2V617F. Les mutations activatrices de JAK2 (V617F ou exon 12) sont trouvé dans >95 % de PV les patients.

Le ruxolitinib inhibe la signalisation JAK-STAT et la prolifération cellulaire des modèles cellulaires dépendants des cytokines de hémopathies malignes, comme Bien dès Ba/F3 cellules rendues indépendantes des cytokines par exprimer le JAK2V617F muté protéine, avec CI₅₀ variant depuis 80-320 nM.

JAK-STAT signalisation chemins jouer un rôle dans régulateur le développement, prolifération, et Activation de plusieurs immunitaire cellule les types important pour GvHD pathogénèse.

Pharmacodynamique effets

Le ruxolitinib inhibe la phosphorylation de STAT3 induite par les cytokines dans le sang total de sujets sains, Patients atteints de MF et photovoltaïque les patients. Le ruxolitinib a entraîné en inhibition maximale de STAT3 phosphorylation 2 heures après l'administration, qui est revenu à un niveau proche de la valeur initiale au bout de 8 heures chez les sujets sains et MF les patients, indiquant aucune accumulation de l'un ou l'autre des parents ou actif métabolites.

Référence élévations dans inflammatoire Marqueurs associé avec constitutionnel symptômes tel comme $TNF\alpha$, L'IL-6 et la CRP chez les sujets atteints de MF ont diminué après un traitement par ruxolitinib. Patients atteints de MF a fait pas devenir réfractaire à le pharmacodynamique effets du ruxolitinib traitement au fil du temps.

De même, les patients atteints de PV présentaient également des élévations initiales des marqueurs inflammatoires et ces Marqueurs ont diminué après le traitement par ruxolitinib.

Dans un complet QT étude dans en bonne santé sujets, là était non indication de un QT/QTc prolonger effet de ruxolitinib en doses uniques jusqu'à une dose suprathérapeutique de 200 mg, ce qui indique que le ruxolitinib n'a aucun effet. effet sur cardiaque repolarisation.

Clinique efficacité et sécurité

Myélofibrose

Deux études randomisées de phase 3 (COMFORT-I et COMFORT-II) ont été menées chez des patients atteints de MF (MF primaire, MF post-polyglobulie essentielle ou MF post-thrombocytémie essentielle). À la fois études, les patients présentaient une splénomégalie palpable au moins 5 cm en dessous de la marge costale et une catégorie de risque de risque intermédiaire-2 ou élevé selon les critères de consensus du Groupe de travail international (IWG). La dose initiale de Jakavi était basée sur la numération plaquettaire. Les patients ayant une numération plaquettaire $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ ont été non éligibles à l'inscription dans les études COMFORT mais 69 patients ont été recrutés dans l'étude EXPAND, une étude de phase Ib, ouverte, de recherche de dose chez des patients atteints de MF (MF primaire, post-polyglobulie vraie MF ou post-essentiel thrombocytémie MF) et ligne de base plaquette compte $\geq 50\ 000$ et $< 100\ 000/\text{mm}^3$.

COMFORT-I était une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo portant sur 309 patients réfractaires ou n'étaient pas candidats à la thérapie disponible. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était proportion de sujets atteignant une réduction $\geq 35\ %$ du volume de la rate par rapport à la valeur initiale à la semaine 24, comme mesuré par Magnétique Résonance Imagerie (IRM) ou Calculé Tomographie (CT).

Les critères d'évaluation secondaires incluaient la durée de maintien d'une réduction $\geq 35\ %$ de la rate par rapport à la valeur initiale. volume, proportion de patients ayant présenté une réduction $\geq 50\ %$ du score total des

symptômes, changements dans le total scores des symptômes depuis le départ jusqu'à la semaine 24, tels que mesurés par l'évaluation modifiée des symptômes de MF Formulaire (MFSAF) v2.0 agenda, et la survie globale.

COMFORT-II était une étude ouverte et randomisée portant sur 219 patients. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour ruxolitinib versus meilleur traitement disponible. Dans le meilleur groupe thérapeutique disponible, 47 % des patients ont reçu hydroxyurée et 16 % des patients ont reçu des glucocorticoïdes. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était proportion de patients obtenant une réduction ≥ 35 % du volume de la rate par rapport à la valeur initiale à la semaine 48, comme mesuré par IRM ou CT.

Les critères d'évaluation secondaires incluaient la proportion de patients obtenant une réduction ≥ 35 % du volume de la rate par rapport au départ à la semaine 24 et durée du maintien d'une réduction ≥ 35 % par rapport au départ de la rate volume.

Dans COMFORT-I et COMFORT-II, les données démographiques de base des patients et les caractéristiques de la maladie étaient comparable entre le bras de traitement.

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

Tableau 6 Pourcentage de les patients avec $\geq 35\%$ réduction depuis ligne de base dans rate volume à semaine 24 po CONFORT-I et à semaine 48 en CONFORT-II (ITT)

	CONFORT-I		CONFORT-II	
	Jakavi (N=155)	Placebo (N=153)	Jakavi (N=144)	Meilleur disponible thérapie (N=72)
Temps points	Semaine 24		Semaine 48	
Nombre (%) de sujets avec rate volume réduit par $\geq 35\%$	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95% confiance intervalles	34,1, 50,1	0, 3,6	21,3, 36,6	0,0, 5,0
valeur p	<0,0001		<0,0001	

Une proportion significativement plus élevée de patients du groupe Jakavi a obtenu une réduction $\geq 35\%$ par rapport à base du volume de la rate (Tableau 6), quelle que soit la présence ou l'absence de la mutation JAK2V617F (Tableau 7) ou le sous-type de la maladie (MF primaire, MF post-polyglobulie essentielle, MF post-essentielle) thrombocytémie MF).

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

Tableau 7 Pourcentage de les patients avec $\geq 35\%$ réduction depuis ligne de base dans rate volume par JAK mutation statut (ensemble de sécurité)

	CONFORT-I				CONFORT-II			
	Jaka vi		Placebo		Jaka vi		Meilleur disponible thérapie	
JAK mutation statut	Positif (N=113) n (%)	Négatif (N=40) n (%)	Positif (N=121) n (%)	Négatif (N=27) n (%)	Positif (N=110) n (%)	Négatif (N=35) n (%)	Positif (N=49) n (%)	Négatif (N=20) n (%)
Nombre (%) de sujets avec rate volume réduit par $\geq 35\%$	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Temps indiquer	Après 24 semaines				Après 48 semaines			

La probabilité de maintenir la réponse de la rate (réduction $\geq 35\%$) à Jakavi pendant au moins 24 semaines était 89% dans CONFORT-I et 87% dans CONFORT-II ; 52% entretenu rate réponses pour à moins 48 semaines dans CONFORT-II.

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

Dans CONFORT-I, 45,9% sujets dans le Jakavi groupe atteint un $\geq 50\%$ amélioration depuis ligne de base dans le score total des symptômes de la semaine 24 (mesuré à l'aide du journal MFSAF v2.0), contre 5,3 % dans l'étude placebo groupe ($p < 0,0001$ en utilisant chi carré test). La moyenne changement dans le mondial santé statut à semaine 24, comme mesuré par EORTC QLQ C30 était +12,3 pour Jakavi et -3.4 pour placebo ($p < 0,0001$).

Dans l'étude COMFORT-I, après un suivi médian de 34,3 mois, le taux de mortalité chez les patients randomisés dans le groupe ruxolitinib bras était 27,1% contre 35,1% chez les patients randomisé au placebo ; HEURE 0,687 ; 95% CI 0,459-1,029 ; $p = 0,0668$.

Dans l'étude COMFORT-I, après un suivi médian de 61,7 mois, le taux de mortalité chez les patients randomisés dans le groupe le groupe ruxolitinib était de 44,5 % (69 sur 155 patients) contre 53,2 % (82 sur 154) chez les patients randomisés pour recevoir placebo. Il y a eu une réduction de 31 % du risque de décès dans le bras ruxolitinib par rapport au placebo. (HEURE 0,69 ; 95% CI 0,50-0,96 ; $p = 0,025$).

Dans l'étude COMFORT-II, après un suivi médian de 34,7 mois, le taux de mortalité chez les patients randomisés pour le ruxolitinib était de 19,9 % contre 30,1 % chez les patients randomisés pour recevoir le meilleur traitement disponible (BAT) ; HEURE 0,48 ; IC à 95 % 0,28-0,85 ; $p = 0,009$. Dans les deux études, les taux de mortalité plus faibles observés dans le groupe ruxolitinib étaient principalement conduit par le résultats obtenu dans le poste

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

polyglobulie Véra et poste essentiel thrombocytémie sous-groupes.

Dans l'étude COMFORT-II, après un suivi médian de 55,9 mois, le taux de mortalité chez les patients randomisés pour le groupe ruxolitinib était de 40,4 % (59 patients sur 146) contre 47,9 % (35 patients sur 73) chez les patients randomisés pour recevoir la meilleure thérapie disponible (BAT). Il y a eu une réduction de 33 % du risque de décès dans le ruxolitinib bras par rapport au CHAUVRE SOURIS bras (HEURE 0,67 ; 95% IC 0,44-1,02 ; $p=0,062$).

Polyglobulie Véra

Une étude de phase 3 randomisée, ouverte et contrôlée par actif (RESPONSE) a été menée en 222 les patients avec PV OMS étaient résistants à ou intolérant de hydroxyurée défini basé sur le Critères publiés par le groupe de travail international European LeukemiaNet (ELN). 110 patients ont été randomisés dans le bras ruxolitinib et 112 patients dans le bras BAT. La dose initiale de Jakavi était dix mg deux fois tous les jours. Doses étaient alors ajusté dans individuel les patients basé sur tolérance et efficacité avec une dose maximale de 25 mg deux fois par jour. BAT a été sélectionné par l'investigateur sur une base de données patient par patient. patients et incluait l'hydroxyurée (59,5 %), l'interféron/interféron pégylé (11,7 %), l'anagrélide (7,2%), pipobroman (1,8%) et observation (15,3 %).

Les données démographiques de base et les caractéristiques de la maladie étaient comparables entre les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 60 ans (extrêmes 33 à 90 ans). Les patients du bras ruxolitinib ont reçu un diagnostic PV pour un médian de 8,2 ans et avait précédemment reçu de

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

l'hydroxyurée pour un médian de environ 3 années. La plupart des patients (> 80 %) avaient subi au moins deux saignées au cours des 24 semaines précédant dépistage. Des données comparatives concernant la survie à long terme et l'incidence des complications de la maladie sont disponibles.manquant.

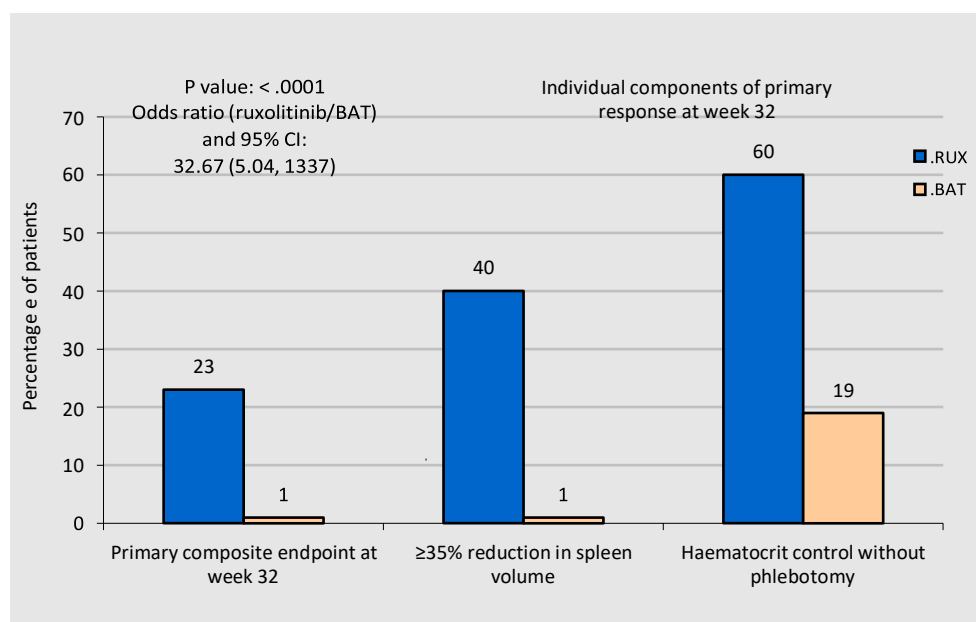
Le critère d'évaluation composite principal était la proportion de patients obtenant à la fois une absence de phlébotomie admissibilité (HCT contrôle) et un $\geq 35\%$ réduction dans rate volume depuis ligne de base à semaine 32. L'éligibilité à la phlébotomie a été définie comme une HCT confirmée $> 45\%$, soit au moins 3% points supérieurs à l'HCT obtenu au départ ou à un HCT confirmé de $> 48\%$, selon le cas. était plus faible. Les principaux critères d'évaluation secondaires comprenaient la proportion de patients ayant atteint l'objectif principal. critère d'évaluation et est resté sans progression à la semaine 48, ainsi que la proportion de patients atteindre complet hématologique rémission à semaine 32.

Le étude rencontré c'est primaire objectif et un plus haut proportion de les patients dans le Jakavi groupe atteint le critère d'évaluation composite principal et chacun de ses composants individuels. Beaucoup plus de patients traité avec Jakavi (23%) atteint un primaire réponse ($p < 0,0001$) par rapport à BAT (0,9%).

Le contrôle de l'hématocrite a été atteint chez 60 % des patients du bras Jakavi, contre 18,8 % du groupe BAT. et une réduction $\geq 35\%$ du volume de la rate a été obtenue chez 40 % des patients du bras Jakavi par rapport à 0,9% dans le CHAUVE SOURIS bras (Figure 1).

Les deux critères d'évaluation secondaires clés ont également été atteints. La proportion de patients obtenant un traitement complet la rémission hématologique était de 23,6% sous Jakavi contre 8,0% sous BAT ($p=0,0013$) et la proportion de patients obtenant une réponse primaire durable à la semaine 48 était de 20 % sous Jakavi et de 0,9 % sur MTD ($p < 0,0001$).

Chiffre 1 patient atteindre le primaire point final et Composants de le



Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

La charge des symptômes a été évaluée à l'aide du score électronique total des symptômes (TSS) MPN-SAF. journal, composé de 14 questions. À la semaine 32, 49 % et 64 % des patients traités par ruxolitinib ont obtenu une réduction ≥ 50 % des TSS-14 et TSS-5, respectivement, contre seulement 5 % et 11 % des patients sur BAT.

La perception des bénéfices du traitement a été mesurée par l'impression globale de changement du patient (PGIC) questionnaire. 66% de les patients traité avec ruxolitinib par rapport à 19% traité avec CHAUVE SOURIS signalé une amélioration dès quatre semaines après le début du traitement.

Amélioration de la perception de traitement avantage était également plus élevé dans les patients traité avec ruxolitinib à semaine 32 (78% contre 33 %).

Des analyses supplémentaires de l'étude RESPONSE visant à évaluer la durabilité de la réponse ont été réalisées à semaine 80 et semaine 256 après la randomisation. Sur 25 patients ayant atteint la première réponse à la semaine 32, 3 patients avaient progressé à la semaine 80 et 6 patients à la semaine 256. la probabilité d'avoir maintenu une réponse de la semaine 32 à la semaine 80 et à la semaine 256 était de 92 % et 74%, respectivement (voir Tableau 8).

Tableau 8 Durabilité de primaire réponse dans le Étude RÉPONSE

	Semaine 32	Semaine 80	Semaine 256
Réponse principale atteinte à la semaine 32* n/N (%)	25/110 (23%)	n / A	n / A
Les patients maintiennent primaire réponse	n / A	22/25	19/25
Probabilité de maintenir le primaire réponse	n / A	92%	74%
* Selon les critères de jugement composite de la réponse principale : absence de phlébotomie admissibilité (HCT contrôle) et un $\geq 35\%$ réduction dans rate volumedepuis ligne de base. n / A: n'est pas applicable			

Une deuxième étude de phase 3b, randomisée, ouverte et contrôlée par actif (RESPONSE 2) a été menée en 149 patients PV résistants ou intolérants à l'hydroxyurée mais sans splénomégalie. Le critère d'évaluation principal défini comme la proportion de patients parvenant à contrôler l'HCT (absence d'éligibilité à la phlébotomie) à la semaine 28 était satisfait (62,2 % dans le bras Jakavi versus 18,7 % dans le bras BAT). Le critère d'évaluation secondaire clé est défini comme la proportion de patients ayant atteint une

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

rémission hématologique à la semaine 28 a également été obtenue (23,0 % dans le bras Jakavi contre 5,3 % dans le bras BATbras).

Greffe contre hôte maladie

Deux études randomisées de phase 3, ouvertes et multicentriques, ont étudié Jakavi chez des patients âgés de 12 ans. âge et plus avec GvHD aiguë (REACH2) et GvHD chronique (REACH3) après allogénique greffe de cellules souches hématopoïétiques (alloSCT) et réponse insuffisante aux corticostéroïdes et/ou autre systémique thérapies. Le dose initiale de Jakavi était dix mg deux fois tous les jours.

Aigu greffe contre hôte maladie

Dans REACH2, 309 patients atteints de GvHD aiguë réfractaire aux corticostéroïdes de grade II à IV ont été randomisés. 1:1 à Jakavi ou BAT. Les patients ont été stratifiés selon la gravité de la GvHD aiguë au moment de la randomisation. Le caractère réfractaire aux corticostéroïdes a été déterminé lorsque les patients présentaient une progression après au moins 3 jours, un échec à atteindre un réponse après 7 jours ou échoué diminution des corticostéroïdes.

BAT a été sélectionné par l'investigateur sur une base patient par patient et comprenait des antithymocytaires globuline (ATG), extracorporel photophérèse (ECP), mésenchymateux stromal cellules (MSC), faible dose méthotrexate (MTX), mycophénolate mofétile (MMF), inhibiteurs de mTOR (évérolimus ou sirolimus), l'étanercept, ou infliximab.

En plus du Jakavi ou du BAT, les patients auraient pu recevoir des cellules souches allogéniques standards soins de soutien à la transplantation, y compris

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

les médicaments anti-infectieux et le soutien transfusionnel. Le ruxolitinib a été ajouté à l'utilisation continue de corticostéroïdes et/ou d'inhibiteurs de la calcineurine (CNI), tels que cyclosporine ou tacrolimus et/ou corticostéroïdes topiques ou inhalés par établissement des lignes directrices.

Les patients OMS reçu un avant systémique traitement autre que corticostéroïdes et CNI pour aigu GvHD étaient éligibles pour être inclus dans l'étude. En plus des corticostéroïdes et du CNI, un traitement systémique préalable le traitement de la GvHD aiguë a été autorisé à être continué uniquement s'il était utilisé pour la prophylaxie de la GvHD aiguë. (c'est à dire commencé avant le aigu GvHD diagnostic) comme par médical commun pratique.

Les patients sur CHAUVE SOURIS pourrait croix sur au ruxolitinib après jour 28 si ils rencontré le suivant critères:

- Échec de la définition de la réponse au critère d'évaluation principal (réponse complète [RC] ou partielle) réponse [RP]) à jour 28 ; OU
- Perdu le réponse après et rencontré critères pour progression, mixte réponse, ou Non réponse, nécessitant nouveau supplémentaire systémique immunosuppresseur traitement pour aigu GvHD, ET
- A fait pas avoir signes/symptômes de chronique GvHD.

Dégressif de Jakavi était autorisé après le jour 56 visite pour les patients avec traitement réponse.

Référence données démographiques et maladie caractéristiques étaient équilibré entre le deux traitement bras. Le l'âge médian était de 54 ans (intervalle de 12 à

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

73 ans). L'étude comprenait 2,9 % d'adolescents, 59,2 % d'hommes et 68,9% blanc les patients. La majorité de patients inscrits avait un cancer sous-jacent maladie.

La sévérité de la GvHD aiguë était de grade II dans 34 % et 34 %, de grade III dans 46 % et 47 % et de grade IV chez 20% et 19% de le Jakavi et BAT bras, respectivement.

Les raisons de la réponse insuffisante des patients aux corticostéroïdes dans les bras Jakavi et BAT étaient les suivantes : i) échec de réponse après 7 jours de corticothérapie (46,8 % et 40,6 %, respectivement), ii) échec de la réduction progressive des corticostéroïdes (30,5 % et 31,6 %, respectivement) ou iii) maladie progression après 3 jours de traitement (22,7% et 27,7%, respectivement).

Parmi tous les patients, les organes les plus fréquemment impliqués dans la GvHD aiguë étaient la peau (54,0 %) et les organes inférieurs.tractus gastro-intestinal (68,3 %). Un plus grand nombre de patients du bras Jakavi présentaient une GvHD aiguë impliquant la peau (60,4%) et le foie (23,4%), par rapport au CHAUVÉ SOURIS bras (peau: 47,7% et foie: 16,1 %).

Le la plupart fréquemment utilisé avant systémique aigu GvHD thérapies étaient corticostéroïdes + CNI (49,4% dans le Bras Jakavi et 49,0% dans le CHAUVÉ SOURIS bras).

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse global (TRO) au jour 28, défini comme la proportion de les patients dans chaque bras avec un complet réponse (CR) ou un partiel réponse (RP) sans le exigence de thérapies systémiques supplémentaires pour une progression plus précoce, une réponse mixte ou une non-réponse basée sur enquêteur évaluation suivant le critères par Harris et Al. (2016).

Le critère d'évaluation secondaire clé était la proportion de patients ayant obtenu une RC ou une RP au jour 28 et maintenu un CR ou RP à jour 56.

REACH2 a atteint son objectif premier. L'ORR au jour 28 du traitement était plus élevé dans le bras Jakavi (62,3 %) par rapport au bras BAT (39,4 %). Il y avait une différence statistiquement significative entre les bras de traitement (test Cochran-Mantel-Haenszel stratifié $p < 0,0001$, bilatéral, OR : 2,64 ; IC à 95 % : 1,65, 4.22).

Là était aussi un plus haut proportion de complet intervenants dans le Jakavi bras (34,4%) par rapport à CHAUVÉ SOURIS bras (19,4%).

L'ORR au jour 28 était de 76 % pour la GvHD de grade II, de 56 % pour la GvHD de grade III et de 53 % pour la GvHD de grade IV chez le bras Jakavi, et 51 % pour la GvHD de grade II, 38 % pour la GvHD de grade III et 23 % pour la GvHD de grade IV dans le CHAUVÉ SOURIS bras.

Parmi le non-répondants à jour 28 dans le Jakavi et CHAUVÉ SOURIS armes, 2,6% et 8,4% avait maladie progression, respectivement.

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

Dans l'ensemble résultats sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 Globalement réponse taux à jour 28 dans REACH2

	Jakavi N=154		CHAUVE SOURIS N=155	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Dans l'ensemble réponse	96 (62,3)	54.2, 70,0	61 (39.4)	31.6, 47,5
OU (95 % CI)	2,64 (1,65, 4,22)			
valeur p (2 faces)	p <0,0001			
Complet réponse	53 (34.4)		30 (19.4)	
Partiel réponse	43 (27.9)		31 (20,0)	

L'étude a atteint son critère d'évaluation secondaire clé sur la base de l'analyse des données primaires (date limite des données : 25 juillet-2019). 2019). L'ORR durable au jour 56 était de 39,6 % (IC à 95 % : 31,8, 47,8) dans le bras Jakavi et de 21,9 % (IC à 95 % : 15,7, 29,3) dans le bras BAT. Il y avait une différence statistiquement significative entre les deux traitements bras (OU : 2,38 ; 95% CI : 1,43, 3,94 ; p=0,0007). Le proportion de les patients avec un CR était 26,6% dans le Jakavi bras contre 16,1 % dans le Bras BAT. Dans l'ensemble, 49 les patients (31,6%) initialement randomisé pour le CHAUVE SOURIS bras croisés vers le Bras Jakavi.

Chronique greffe contre hôte maladie

Dans REACH3, 329 patients atteints de GvHD chronique modérée ou sévère, réfractaire aux corticostéroïdes, ont été randomisé 1: 1 à Jakavi ou BAT. Les patients ont été stratifiés selon la gravité de la GvHD chronique au moment derandomisation. Le caractère réfractaire aux corticostéroïdes a été déterminé

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

lorsque les patients présentaient une absence de réponse ou progression de la maladie après 7 jours, ou persistance de la maladie pendant 4 semaines ou échec de la diminution des corticostéroïdes deux fois.

BAT a été sélectionné par l'investigateur patient par patient et incluait desphotophérèse (ECP), méthotrexate à faible dose (MTX), mycophénolate mofétil (MMF), mTOR inhibiteurs (évérolimus ou sirolimus), l'infliximab, le rituximab, pentostatine, l'imatinib, ou ibrutinib.

En plus du Jakavi ou du BAT, les patients auraient pu recevoir des cellules souches allogéniques standards soins de soutien à la transplantation, y compris les médicaments anti-infectieux et le soutien transfusionnel.

Utilisation continue de corticostéroïdes et d'ICN tels que la cyclosporine ou le tacrolimus et topiques ou inhalés corticostéroïde thérapies étaient autorisés par institutionnel des lignes directrices.

Patients ayant déjà reçu un traitement systémique autre que des corticostéroïdes et/ou des CNI pour un traitement chronique. Les GvHD étaient éligibles pour être inclus dans l'étude. En plus des corticostéroïdes et du CNI, un traitement systémique préalablele traitement du médicament contre la GvHD chronique a été autorisé à être continué uniquement s'il est utilisé pour la GvHD chronique. prophylaxie (c'est à dire commencé avant le chronique GvHD diagnostic) comme par commun médical pratique.

Les patients sous BAT pourraient passer au ruxolitinib au jour 1 du cycle 7 et par la suite en raison de la maladie. progression, mixte réponse, ou inchangé réponse, exigible à toxicité à CHAUVÉ SOURIS, ou exigible à chronique GvHD

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

éclater.

Efficacité chez les patients qui passent d'une GvHD aiguë active à une GvHD chronique sans diminuer corticostéroïdes et n'importe lequel systémique traitement est inconnu. Efficacité dans aigu ou chronique GvHD après donneurlymphocyte perfusion (IDD) et en les patients qui a pas tolérer le traitement aux stéroïdes est inconnu.

Dégressif de Jakavi était autorisé après le faire du vélo 7 jour 1 visite.

Référence données démographiques et maladie caractéristiques étaient équilibré entre le deux traitement bras. Le l'âge médian était de 49 ans (intervalle de 12 à 76 ans). L'étude comprenait 3,6 % d'adolescents, 61,1 % d'hommes et 75,4% blanc les patients. Le majorité de inscrit les patients avait malin sous-jacent maladie.

La gravité au moment du diagnostic de la GvHD chronique réfractaire aux corticostéroïdes était équilibrée entre les deux bras de traitement, avec 41 % et 45 % modérés et 59 % et 55 % sévères, dans le Jakavi et le BAT bras, respectivement.

La réponse insuffisante des patients aux corticostéroïdes dans les bras Jakavi et BAT a été caractérisée par i) un absence de réponse ou progression de la maladie après un traitement aux corticostéroïdes pendant au moins 7 jours à la dose de 1 mg/kg/jour de prednisone équivalents (37,6% et 44,5%, respectivement), ii) maladie persistance après 4 semaines à 0,5 mg/kg/jour (35,2% et 25,6%), ou iii) corticostéroïde dépendance (27,3% et 29,9%, respectivement).

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

Parmi tous les patients, 73 % et 45 % présentaient une atteinte cutanée et pulmonaire dans le bras Jakavi, contre 69 % et 41 % dans le CHAUVÉ SOURIS bras.

Les traitements systémiques antérieurs contre la GvHD chronique les plus fréquemment utilisés étaient uniquement les corticostéroïdes (43 % des cas patients du bras Jakavi et 49 % dans le bras BAT) et corticoïdes + CNI (41 % des patients du bras Jakavi et 42 % dans le CHAUVÉ SOURIS bras).

Le critère d'évaluation principal était l'ORR au jour 1 du cycle 7, défini comme la proportion de patients dans chaque bras avec un CR ou un PR sans nécessiter de thérapies systémiques supplémentaires pour un traitement plus précoce progression, réponse mitigée ou non-réponse basée sur l'évaluation de l'investigateur par les instituts nationaux de Santé (NIH) critères.

Un critère d'évaluation secondaire clé était la survie sans échec (FFS), un critère composite de délai jusqu'à l'événement, intégrant le premier des événements suivants : i) rechute ou récurrence de la maladie sous-jacente ou décès dû à une maladie sous-jacente, ii) mortalité sans rechute, ou iii) ajout ou initiation d'un autre systémique thérapie pour chronique GvHD.

REACH3 a atteint son objectif principal. Au moment de l'analyse primaire (date limite des données : 08-mai-2020), l'ORR à la semaine 24 était plus élevé dans le bras Jakavi (49,7 %) que dans le bras BAT (25,6 %). Là il y avait une différence statistiquement significative entre les groupes de traitement (étude Cochrane-Mantel Haenszel test $p < 0,0001$, double face, OU: 2,99 ; 95% CI : 1,86, 4,80). Résultats sont présentés dans Tableau dix.

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

Parmi le non-répondants à cycle 7 jour 1 dans le Jakavi et CHAUVE SOURIS bras, 2,4% et 12,8% avait maladie progression, respectivement.

Tableau 10 au total réponse taux à cycle 7 jour 1 dans REACH3

	Jakavi N=165		CHAUVE SOURIS N=164	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Dans l'ensemble réponse	82 (49,7)	41,8, 57,6	42 (25,6)	19,1, 33,0
OU (95 % CI)	2,99 (1,86, 4,80)			
valeur p (2 faces)	p<0,0001			
Complet réponse	11 (6,7)		5 (3,0)	
Partiel réponse	71 (43,0)		37 (22,6)	

Le critère d'évaluation secondaire clé, le FFS, a démontré une réduction statistiquement significative du risque de 63 % avec Jakavi.versus BAT (HR : 0,370 ; IC à 95 % : 0,268, 0,510 , p<0,0001). A 6 mois, la majorité des événements FFS étaient « l'ajout ou l'initiation d'un autre traitement systémique pour la GvHDc » (la probabilité de cet événement était 13,4% contre 48,5% pour les armes Jakavi et BAT respectivement). Résultats pour « rechute du sous-jacent maladie » et la mortalité sans rechute (NRM) étaient de 2,46 % contre 2,57 % et de 9,19 % contre 4,46 %, dans la région de Jakavi. et les bras BAT, respectivement. Aucune différence d'incidences cumulées entre les groupes de traitement n'a été observée. observé lors de la mise au point sur GRN seulement.

Pédiatrique population

Le européen Médicaments Agence a renoncé le obligation à soumettre le résultats de études avec Jakavidans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique pour le traitement de la MF et de la PV. Chez les patients pédiatriques GvHD (12 ans et plus), l'innocuité et l'efficacité de Jakavi sont étayées par des données probantes provenant du randomisé phase 3 les études REACH2 et REACH3 (voir section 4.2 pour information en pédiatrie utiliser). Dans REACH2, des réponses ont été observées au jour 28 chez 4 patients adolescents sur 5 atteints de GvHD aiguë (3 avait CR et 1 avait PR) dans le bras ruxolitinib et dans 3/4 adolescent patients (3 avait CR) dans la chauve-souris bras. Dans REACH3, des réponses ont été observées au cycle 7, jour 1 chez 3/4 adolescents atteints de GvHD (tous avait RP) dans le ruxolitinib bras et dans 2/8 adolescent les patients (les deux avait RP) dans le CHAUVE SOURIS bras.

5.2 Pharmacocinétique propriétés

Absorption

Le ruxolitinib est un composé de classe 1 du système de classification biopharmaceutique (BCS), à haute teneur perméabilité, haute solubilité et caractéristiques de dissolution rapide. Dans les études cliniques, le ruxolitinib est rapidement absorbé après administration orale avec une concentration plasmatique maximale (C_{max}) atteinte environ 1 heure après l'administration. D'après une étude du bilan de masse humaine, l'absorption orale du ruxolitinib, comme le ruxolitinib ou les métabolites formés lors du premier passage, est de 95 % ou plus. C_{max} moyenne du ruxolitinib et C_{max} totaleL'exposition (ASC) a

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

augmenté proportionnellement sur une plage de doses uniques de 5 à 200 mg. Il n'y avait pas modification cliniquement significative de la pharmacocinétique du ruxolitinib lors de l'administration avec un médicament riche en graisses. repas. La Cmax moyenne a été modérément diminuée (24 %) tandis que l'ASC moyenne est restée presque inchangée. (4% augmentation) lors de l'administration d'un riche en graisses repas.

Distribution

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 75 litres chez les patients MF et PV. À Les concentrations cliniquement pertinentes de ruxolitinib, dont la liaison aux protéines plasmatiques *in vitro* est d'environ 97%, principalement à l'albumine. Une étude d'autoradiographie du corps entier chez le rat a montré que le ruxolitinib pas pénétrer le barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation

Le ruxolitinib est principalement métabolisé par le CYP3A4 (> 50 %), avec une contribution supplémentaire du CYP2C9. Le composé parent est l'entité prédominante dans le plasma humain, représentant environ 60 % de la matériel lié à la drogue en circulation. Deux métabolites majeurs et actifs sont présents dans le plasma représentant 25 % et 11 % de l'ASC parentale. Ces métabolites contiennent entre la moitié et un cinquième de la substance mère Lié à JAK pharmacologique activité. Le somme total de tous actif métabolites contribue à 18% de le dans l'ensemble pharmacodynamique de ruxolitinib. À cliniquement pertinent concentrations, ruxolitinib fait pasinhibe le CYP1A2, le CYP2B6, le

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6 ou le CYP3A4 et n'est pas un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6 ou du CYP3A4 sur la base d'études *in vitro*. Les données *in vitro* indiquent que ruxolitinib peut inhiber P-gp et BCRP.

Élimination

Le ruxolitinib est principalement éliminé par métabolisme. La demi-vie d'élimination moyenne du ruxolitinib est environ 3 heures. Après l'administration d'une dose orale unique de ruxolitinib marqué au [¹⁴C] chez un adulte en bonne santé sujets, l'élimination s'est faite principalement par métabolisme, avec 74 % de la radioactivité excrétée dans urine et 22% via les selles. La substance mère inchangée représentait moins de 1 % de la substance excrétée total radioactivité.

Linéarité/non-linéarité

Dose proportionnalité était démontré dans le célibataire et plusieurs dose études. Spécial populations

Effets de corps surface zone, âge, genre ou course

Sur la base d'études menées chez des sujets sains, aucune différence significative dans la pharmacocinétique du ruxolitinib n'a été observée. observé en matière de sexe et de race. Dans une évaluation pharmacocinétique de population chez des patients atteints de MF, aucune relation n'était apparente entre la clairance orale et l'âge ou la race du patient. L'oral prédit l'autorisation était 17.7 l/heure dans les femmes et 22.1 l/heure dans Hommes, avec 39% variabilité inter-sujet dans MF les patients. La clairance était de 12,7 l/h chez

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

les patients PV, avec une variabilité inter-sujet de 42 % et aucune relation était apparent entre la clairance orale et le sexe, l'âge ou la race du patient, sur la base d'une population évaluation pharmacocinétique dans PV les patients. Autorisation était 10,4 l/heure dans les patients avec aigu GvHD et 7,8 l/h chez les patients atteints de GvHD chronique, avec une variabilité inter-sujet de 49 %. Aucune relation n'était apparent entre la clairance orale et le sexe, l'âge ou la race du patient, sur la base d'une population évaluation pharmacocinétique chez les patients GvHD. L'exposition a été augmentée chez les patients GvHD présentant un faible surface corporelle (BSA). Chez les sujets ayant une surface corporelle de 1 m², 1,25 m² et 1,5 m², la moyenne prédite exposition (ASC) était respectivement 31%, 22% et 12% plus haut que le typique adulte (1,79 m²).

Pédiatrique population

La pharmacocinétique de Jakavi chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans atteints de MF et de PV n'a pas été étudiée. établi. Le pharmacocinétique profil observé dans adolescent les patients avec aigu ou chronique GvHD était comparable à le dans l'ensemble population de patients (voir section 5.1, « Pédiatrie population").

Le ruxolitinib n'a pas encore été évalué chez les patients pédiatriques présentant une GvHD aiguë ou chronique inférieure à l'âge de 12.

Rénal déficience

La fonction rénale a été déterminée à l'aide de la modification du régime alimentaire en cas d'insuffisance rénale (MDRD) et des analyses urinaires. créatinine. Après une dose unique de 25 mg de ruxolitinib, l'exposition au ruxolitinib était similaire chez sujets présentant divers degrés d'insuffisance

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

rénales et chez ceux ayant une fonction rénale normale. Cependant, Les valeurs plasmatiques de l'ASC des métabolites du ruxolitinib avaient tendance à augmenter avec la sévérité de l'insuffisance rénale. et ont été plus nettement augmentés chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère. C'est on ne sait pas si l'exposition accrue aux métabolites constitue un problème de sécurité. Une modification de dose est recommandée dans les patients avec sévère rénale déficience et la phase finale rénale maladie (voir rubrique 4.2). L'administration uniquement les jours de dialyse réduit l'exposition aux métabolites, mais également l'effet pharmacodynamique, surtout sur le jours entre dialyse.

Hépatique déficience

Après une dose unique de ruxolitinib de 25 mg chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance hépatique, l'ASC moyenne du ruxolitinib a été augmentée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et sévère. altération de 87 %, 28 % et 65 %, respectivement, par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Là était Non clair relation entre AUC et le degré du foie déficience basé sur Scores de Child-Pugh. La demi-vie d'élimination terminale a été prolongée chez les patients présentant une atteinte hépatique. déficience par rapport aux témoins sains (4,1 à 5,0 heures contre 2,8 heures). Une réduction de dose de environ 50 % est recommandée pour les patients atteints de MF et de PV présentant une insuffisance hépatique (voir paragraphe 4.2).

Dans GvHD les patients avec hépatique déficience pas en rapport à GvHD, le départ dose de ruxolitinib devrait être réduit de 50 %.

5.3 Préclinique sécurité données

Le ruxolitinib a été évalué en pharmacologie de sécurité, en toxicité à doses répétées, en génotoxicité et en études de toxicité sur la reproduction et dans une étude de cancérogénicité. Organes cibles associés au L'action pharmacologique du ruxolitinib dans les études à doses répétées a porté sur la moelle osseuse et le sang périphérique. et les tissus lymphoïdes. Des infections généralement associées à une immunosuppression ont été observées chez le chien. Des diminutions néfastes de la pression artérielle ainsi que des augmentations de la fréquence cardiaque ont été observées dans une télémétrie chez un chien. étude, et un négatif diminuer dans minute volume était noté dans un respiratoire étude dans les rats. Le marges(basé sur non lié C_{max}) à le non nocif niveau dans le chien et rat études étaient 15,7 fois et 10,4 fois supérieure, respectivement, à la dose maximale recommandée chez l'homme de 25 mg deux fois par jour. Non les effets étaient noté dans un évaluation de le effets neuropharmacologiques de ruxolitinib.

Dans des études sur des rats juvéniles, l'administration de ruxolitinib a entraîné des effets sur la croissance et les mesures osseuses. Une croissance osseuse réduite a été observée à des doses ≥ 5 mg/kg/jour lorsque le traitement a débuté le 7ème jour postnatal. (comparable au nouveau-né humain) et à ≥ 15 mg/kg/jour lorsque le traitement a commencé les jours postnatals 14 ou 21 (comparable au nourrisson humain, 1 à 3 ans). Des fractures et des arrêts prématurés de rats ont été observés à doses ≥ 30 mg/kg/jour lorsque le traitement a commencé le 7ème jour postnatal. Sur la base de l'ASC non liée, la exposition à la NOAEL (dose sans effet nocif observé) chez des rats juvéniles traités dès la période postnatale le jour 7 était 0,3 fois supérieur à celui des

patients adultes recevant 25 mg deux fois par jour, tandis que la croissance osseuse et les fractures étaient réduites. survenu à des expositions 1,5 et 13 fois supérieures à celles des patients adultes à la dose de 25 mg deux fois par jour, respectivement. Les effets étaient généralement plus graves lorsque l'administration était initiée plus tôt dans la postnatal période. Autre que le développement osseux, le effets du ruxolitinib dans les rats juvéniles étaient similaires à ceux dans adulte les rats. Juvénile les rats sont plus sensible que adulte les rats à ruxolitinib toxicité.

Le ruxolitinib a diminué le poids foetal et augmenté la perte post-implantation dans les études animales. Il y avait aucune preuve d'un effet tératogène chez le rat et le lapin. Cependant, les marges d'exposition par rapport au Les doses cliniques les plus élevées étaient faibles et les résultats sont donc d'une pertinence limitée pour l'homme. Aucun effet ont été constatés sur la fertilité. Dans une étude de développement pré et postnatal, une gestation légèrement prolongée période, réduit nombre de implantation des sites, et réduit nombre de chiots livré étaient observé. Danschez les petits, diminution du poids corporel initial moyen et courte période de diminution du gain de poids moyen ont été observés. Chez la rate allaitante, le ruxolitinib et/ou ses métabolites ont été excrétés dans le lait avec une concentration 13 fois supérieure à la concentration plasmatique maternelle. Le ruxolitinib n'était pas mutagène ou clastogène. Ruxolitinib était pas cancérigène dans le Tg.rasH2 transgénique souris modèle.

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

5.1 Liste de excipients

Cellulose

microcristalline

Magnésium

stéarate Silice,

colloïdal anhydre

Glycolate d'amidon

sodique (type A) Povidone

K30

Hydroxypropylcellulose 300 à

600 cps Lactose monohydraté

5.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

5.3 Étagère vie

3 années

5.4 Spécial précautions pour stockage

Faire pas magasin au-dessus de 30°C.

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

5.5 Nature et Contenu de récipient

Plaquettes PVC/PCTFE/Aluminium contenant 14 ou 56 comprimés ou multipacks contenant 168(3 paquets de 56) comprimés.

Pas tous tailles de conditionnement ou les types peuvent être commercialisé.

5.6 Spécial précautions pour élimination

N'importe lequel inutilisé médicinal produit ou déchets matériel devrait être disposé de dans conformité avec localexigences.

ANNEXE**II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE POUR LOT LIBÉRER**

- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS
CONCERNANT LA FOURNITURE ET UTILISER**

- C. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DU
COMMERCIALISATION AUTORISATION**

- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS
CONCERNANT L'UTILISATION SÛRE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT PRODUIT**

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé du produit). Caractéristiques, section 4.2).

B. AUTRE CONDITIONS ET EXIGENCES DE LE COMMERCIALISATIONAUTORISATION

- **Périodique mise à jour de sécurité rapports (PSUR)**

Les conditions de soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence (liste EURD) prévues à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et tout subséquent mises à jour publié sur le européen médicaments portail Web.

C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ ETEFFICACE UTILISER DE LA MÉDICINAL PRODUIT

- **Risque gestion plan (PMR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit effectuer la pharmacovigilance requise activités et interventions

Ruxolitinib 15 mg & Ruxolitinib 20 mg

détaillées dans le PGR convenu présenté dans le module 1.8.2 du Commercialisation Autorisation et tout accord subséquent mises à jour de le RMP.

Un mis à jour PGR devrait être soumis :

- À la demande de l'Agence Européenne des Médicaments;
- Chaque fois que le système de gestion des risques est modifié, notamment à la suite de nouvelles informations reçues qui peuvent conduire à un changement significatif du bénéfice/risque ou comme le résultat d'une action importante (pharmacovigilance ou minimisation des risques) ayant été atteinte.